

Обзоры

Akl M.M., Ahmed A.

Exploring glutamate-gated chloride channels in cancer cells: A narrative review on a hypothetical mechanism underpinning the anticancer effects of antiparasitic drugs 6

Гажва С.И., Сулима А.Н., Кучер В.А.

Влияние микробиома полости рта на репродуктивное здоровье женщины 19

Кривошеина Е.И., Беличенко К.Р., Карташов М.Ю., Чуб Е.В.

Современное состояние диагностики возбудителей вирусных геморрагических лихорадок методом изотермической амплификации 29

Лев И.В., Лихтнер Д.Р.

Роль нейроадаптации в хирургии хрусталика с имплантацией мультифокальных интраокулярных линз 39

Пыхтунова Е.А., Золотарев А.А., Ксенева С.И., Трифонова О.Ю., Удут В.В.

Современное состояние проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии в клинической практике (обзор литературы) 47

Щербинина Т.Н.

Особенности цитокинового статуса в патогенезе детского церебрального паралича и возможности физической реабилитации 58

Eskandar K.

Genetic contributions to sexual relationship dynamics: A narrative review 65

Юмашева В.А., Лобанова О.А., Парамонова Н.Б., Абашева Д.Д.

Молекулярные звенья патогенеза эндометриоза – потенциальные мишени диагностики и таргетной терапии: обзор литературы 78

Оригинальные исследования

Анатомия

Абдусидов Х.А., Чернявский В.И., Шестакова В.Г., Юсуфов А.А., Вихарева Л.В., Галейся Е.Н., Кидяева Е.А., Смирнова А.Д.

Антропометрические показатели околоушной железы у женщин с различными формами черепа 90

Пашаев М.М., Кафаров Э.С., Зенин О.К.

Связь между частотой возникновения дивертикулов сигмовидной кишки и морфометрическими параметрами тела у лиц разных возрастных групп по данным диагностической колоноскопии 99

Физиология

Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э.

Особенности распределения псаммомных телец в шишковидной железе человека: новый подход к определению функциональной значимости кальцификатов эпифиза 107

Медико-биологические науки

Баранова В.В., Вайленко Д.С., Тананакина Т.П.

Лекарственно-индуцированные изменения гематологических показателей крыс на модели противотуберкулезной терапии 117

Лыков А.П., Горячкин А.М., Пуртов А.А., Дровосеков М.Н., Агеева Т.А., Надеев А.П., Юрина Н.В., Жураковский И.П., Повешенко О.В.

Эффективность рекомбинантного ангиогенина человека в терапии термического ожога кожи мышей CD-1 124

Федорова М.Г., Калмин О.В., Ларионова В.А.

Исследование процесса интеграции имплантатов на субмикроскопическом уровне в ранние сроки после операции 134

Шиповалов А.В., Кудров Г.А., Ивлева Е.К., Омигов В.В., Пьянков О.В., Зайковская А.В., Боднев С.А., Шульгина И.С., Савченко С.В., Грицингер В.А., Таранов О.С., Айдагулова С.В.

Гистологические изменения легких и показатели инфекционного процесса у морских свинок при моделировании SARS-CoV-2-инфекции 140

Reviews

Акль М.М., Ахмед А.

Изучение глутамат-регулируемых хлоридных каналов в раковых клетках: нарративный обзор гипотетического механизма, лежащего в основе противоопухолевого эффекта антипаразитарных препаратов 6

Gazhva S.I., Sulima A.N., Kucher V.A.

The impact of the oral microbiome on women's reproductive health 19

Krivoshchina E.I., Belichenko K.R., Kartashov M.Yu., Chub E.V.

Current state of diagnostics of pathogens of viral hemorrhagic fevers using isothermal amplification method 29

Lev I.V., Likhtner D.R.

The role of neuroadaptation in lens surgery with multifocal intraocular lens implantation 39

Pykhtunova E.A., Zolotarev A.A., Kseneva S.I., Trifonova O.Yu., Udut V.V.

Current state of the problem of diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in the clinical practice (literature review) 47

Shcherbinina T.N.

Features of cytokine status in the pathogenesis of cerebral palsy and possibilities of physical rehabilitation 58

Эскандар К.

Генетические основы стабильности и удовлетворенности сексуальными отношениями: нарративный обзор 65

Yumasheva V.A., Lobanova O.A., Paramonova N.B., Abasheva D.D.

Molecular links in endometriosis pathogenesis as targets for diagnosis and targeted therapy: a review 78

Research articles

Anatomy

Abduvosidov Kh.A., Chernyavsky V.I., Shestakova V.G., Yusufov A.A., Vikhareva L.V., Galeysya E.N., Kidyaeva E.A., Smirnova A.D.

Anthropometric parameters of the parotid gland in women with different skull shape 90

Pashaev M.M., Kafarov E.S., Zenin O.K.

The relationship between the incidence of sigmoid colon diverticula and morphometric parameters of the body in individuals of different age groups according to diagnostic colonoscopy data 99

Physiology

Sufieva D.A., Fedorova E.A., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E.

Peculiarities of psammoma bodies distribution in the human pineal gland: a new approach to determining the functional significance of pineal gland calcifications 107

Biomedical sciences

Baranova V.V., Vailenko D.S., Tananakina T.P.

Drug-induced hematological changes in rats after anti-tuberculosis therapy 117

Lykov A.P., Goryachkin A.M., Purtov A.A., Drovosekov M.N., Ageeva T.A., Nadeev A.P., Yurina N.V., Zhurakovskiy I.P., Poveshchenko O.V.

Efficacy of the human recombinant angiogenin in CD-1 mice skin burn wound therapy 124

Fedorova M.G., Kalmin O.V., Larionova V.A.

Study of the process of implant integration at the submicroscopic level in the early stages after surgery 134

Shipovalov A.V., Kudrov G.A., Ivleva E.K., Omigov V.V., Pyankov O.V., Zaykovskaya A.V., Bodnev S.A., Shulgina I.S., Savchenko S.V., Gritsinger V.A., Taranov O.S., Aidagulova S.V.

Histological changes in the lungs and viral load indicators of guinea pigs in a model of SARS-CoV-2 infection 140

Клиническая медицина

- Аминова Э.Т., Федорова Ю.Ю., Сагитова А.В., Андреева Е.А., Валова Я.В., Нургалиева А.Х., Фаисханова Р.Р., Загитов И.Р., Романова А.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С.**
Ассоциация полиморфных локусов генов *miR-27a rs895819* и *miR-146a rs2910164* с риском развития рака яичников 151
- Банщикова Н.Е., Курочкина Ю.Д., Омельченко В.О., Летягина Е.А., Акимова А.А., Повещенко О.В., Лыков А.П., Суровцева М.А., Евсюков А.В., Ежов А.А., Зобнин А.В., Муллагалиев А.А., Королев М.А.**
Оценка эффективности и безопасности применения обогащенной тромбоцитами плазмы при внутрисуставном введении у больных остеоартритом коленного сустава 160
- Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Кузнецова И.А., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Максимов В.Н., Пospelова Т.И.**
Частота и спектр инсерций в 12-м экзоне гена *NPM1* у пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом, проживающих в крупном сибирском мегаполисе 171
- Гринь Н.О., Серебрякова О.В., Витковский Ю.А., Серкин Д.М.**
Влияние генетического полиморфизма молекул Р-селектина и Е-селектина на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у больных синдромом тиреотоксикоза 181
- Добровольская О.В., Самаркина Е.Ю., Диатроптова М.А., Козырева М.В., Сорокина А.О., Торопцова Н.В.**
Иммунологические маркеры и состояние костной и мышечной ткани у пациентов с ревматоидным артритом 187
- Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Арсютков Д.Г., Ходжаев Н.С., Бойко Э.В., Правосудова М.М., Чупров А.Д., Кувайцева Ю.С., Горбунова Н.Ю., Маркова А.А., Зотова Ю.В., Пшеничных М.В., Поступаева Н.В., Малышева Ю.В., Иванов А.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В.**
Характер ассоциированности однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL-10* (*rs1800896* и *rs1800872*) с развитием первичной открытоугольной глаукомы у пациентов различных регионов России по результатам многоцентрового исследования 196
- Майбородин И.В., Саркисянц Б.К., Шеплев Б.В., Шевела А.А.**
Осификация собственных тканей при дентальной имплантации с применением фрагментов аутокости 209
- Поселюгина О.Б., Зенин Т.Т., Коришкина Л.Н., Максимова Н.Е.**
Сравнительная оценка факторов риска, когнитивных и эмоционально-волевых нарушений у больных гипертонической болезнью III стадии в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или головного мозга 219
- Ральченко И.В., Пузикова О.А., Булашева Е.Н., Ральченко Е.С., Шалабодов А.Д.**
Изменение гемокоагуляции и процессов пероксидации у пациентов с болезнями системы кровообращения 227
- Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Синьков В.В., Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В.**
Ассоциации полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией 235
- Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Селятицкая В.Г.**
Особенности коморбидности при наличии кластеров ассоциированных факторов риска 244
- Хрячкова О.Н., Хуторная М.В., Синицкая А.В., Асанов М.А., Поддубняк А.О., Синицкий М.Ю., Кашталап В.В.**
Связь полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с риском развития инфаркта миокарда: результаты одноцентрового одномоментного исследования 253

Организация здравоохранения

- Загдын З.М.**
Социально значимые инфекции как причины потерь качества основных компонентов общественного здоровья в России 262

Clinical medicine

Aminova E.T., Fedorova Yu.Yu., Sagitova A.V., Andreeva E.A., Valova Ya.V., Nurgalieva A.Kh., Faiskhanova R.R., Zagitov I.R., Romanova A.R., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofieva D.S. Association of polymorphic loci of genes miR-27a rs895819 and miR-146a rs2910164 with the risk of development of ovarian cancer	151
Banshchikova N.E., Kurochkina Yu.D., Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Akimova A.A., Povichchenko O.V., Lykov A.P., Surovtseva M.A., Evsyukov A.V., Ezhov A.A., Zobnin A.V., Mullagaliev A.A., Korolev M.A. Evaluation of the efficacy and safety of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with osteoarthritis of the knee joint	160
Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Kuznetsova I.A., Nechunaeva I.N., Vorontsova E.V., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Frequency and spectrum of insertions in the <i>NPM1</i> gene exon 12 in patients with <i>de novo</i> acute myeloid leukemia living in a large Siberian metropolis	171
Grin N.O., Serebryakova O.V., Vitkovsky Yu.A., Serkin D.M. Effect of genetic polymorphism of P-selectin and E-selectin molecules on lymphocyte-platelet adhesion in patients with hyperthyroidism syndrome	181
Dobrovolskaya O.V., Samarkina E.Yu., Diatroptova M.A., Kozyreva M.V., Sorokina A.O., Toroptsova N.V. Immunological factors, bone and lean tissue status in patients with rheumatoid arthritis	187
Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Arsyutov D.G., Khodzhaev N.S., Boiko E.V., Pravosudova M.M., Chuprov A.D., Kuvaitseva Yu.S., Gorbunova N.Yu., Markova A.A., Zotova Yu.V., Pshenichnov M.V., Postupaeva N.V., Malysheva Yu.V., Ivanov A.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. The nature of the association of <i>IL10</i> gene single nucleotide polymorphisms (rs1800896 and rs1800872) with the development of primary open-angle glaucoma in patients from different regions of Russia based on the results of a multicenter study	196
Maiborodin I.V., Sarkisants B.K., Sheplev B.V., Shevela A.A. Ossification of own tissues in dental implantation using autologous bone fragments	209
Poselyugina O.B., Zenin T.T., Korichkina L.N., Maksimova N.E. Comparative assessment of risk factors, cognitive and emotional-volitional disorders in patients with stage III hypertension depending on the previous myocardial or cerebral infarction	219
Ralchenko I.V., Puzikova O.A., Bulasheva E.N., Ralchenko E.S., Shalabodov A.D. Change of hemocoagulation and peroxidation processes in patients with circulatory system diseases	227
Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Eletskaia T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Sinkov V.V., Plotnikova Yu.K., Rychkova L.V. Associations of <i>SLCO1B1</i> polymorphism with virological efficacy in children with HIV infection	235
Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Selyatitskaya V.G. Features of comorbidity in the presence of clusters of associated risk factors	244
Khryachkova O.N., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskiy M.Yu., Kashtalap V.V. Association of polymorphic variants of a number of candidate genes for lipid and carbohydrate metabolism with the risk of myocardial infarction: results of a single-center, cross-sectional study	253

Public health

Zagdyn Z.M. Socially significant infections as the causes of losses in quality of main components of public health in Russia	262
--	-----

Exploring glutamate-gated chloride channels in cancer cells: A narrative review on a hypothetical mechanism underpinning the anticancer effects of antiparasitic drugs

M.M. Akl¹, A. Ahmed²

¹ Mansoura University

Egypt, 35516, Mansoura, Elgomhouria st., 25

² The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster

Saudi Arabia, 13524, Riyadh, King Fahd Rd., 4499

Abstract

Chloride channels play a fundamental role in cellular homeostasis, influencing ion balance, pH regulation, and apoptotic signaling. While glutamate-gated chloride channels (GluCl) are traditionally restricted to invertebrates, recent evidence suggests that functionally analogous chloride conductances may exist in cancer cells, contributing to tumor survival and metabolic adaptation. Notably, chloride intracellular channels (CLICs), particularly CLIC6, have emerged as strong candidates for chloride-mediated oncogenic signaling. CLIC6 is overexpressed in multiple malignancies, including breast, ovarian, lung, gastric, and pancreatic cancers, and is known to interact with dopamine D₂-like receptors. Patch-clamp studies have confirmed its chloride-selective conductance, localization to the plasma membrane, and regulation by pH and redox potential. The unexpected anticancer effects of antiparasitic drugs such as ivermectin, which targets GluCl channels in parasites, suggest a possible chloride-mediated mechanism of cytotoxicity in tumors. Ivermectin-induced chloride influx may disrupt ionic equilibrium, hyperpolarize the plasma membrane, and trigger mitochondrial dysfunction, leading to oxidative stress, cytochrome *c* release, and caspase activation. This ionic disruption may also interfere with key oncogenic pathways, including PI3K/AKT, Wnt/β-catenin, and NF-κB, impairing tumor proliferation and immune evasion. Given the structural and functional parallels between GluCl channels and CLIC6, ivermectin's efficacy may be partially mediated through chloride channel dysregulation. This review synthesizes molecular, electrophysiological, and pharmacological evidence supporting the existence of GluCl-like chloride conductance in cancer cells and its therapeutic implications. Further research is needed to characterize chloride ion dynamics in tumors, validate CLIC6 as a potential GluCl channel analog, and explore chloride channel-targeting strategies for cancer treatment, opening new frontiers in oncology.

Key words: glutamate-gated chloride channels, CLIC6, ionic dysregulation, antiparasitic drug repositioning, tumor metabolism.

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

Financing. The authors received no financial support for the research and publication of this article.

Correspondence author. Akl M.M., e-mail: maherakl555@gmail.com

Citation. Akl M.M., Ahmed A. Exploring glutamate-gated chloride channels in cancer cells: A narrative review on a hypothetical mechanism underpinning the anticancer effects of antiparasitic drugs. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):6–18. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250401

Изучение глутамат-регулируемых хлоридных каналов в раковых клетках: нарративный обзор гипотетического механизма, лежащего в основе противоопухолевого эффекта антипаразитарных препаратов

М.М. Акль¹, А. Ахмед²

¹ Университет Эль-Мансура

Египет, 35516, г. Эль-Мансура, ул. Эль-Гумхурия, 25

² Департамент общественного здравоохранения Первого медицинского объединения Эр-Рияда

Саудовская Аравия, 13524, г. Эр-Рияд, ш. короля Фахда, 4499

Резюме

Хлоридные каналы играют фундаментальную роль в поддержании клеточного гомеостаза, влияя на ионный баланс, регуляцию pH и апоптотические сигнальные пути. Хотя глутамат-регулируемые хлоридные каналы (GluCl) традиционно ограничены беспозвоночными, последние данные свидетельствуют о том, что функционально-аналогичные проводимости хлоридов могут присутствовать в раковых клетках, способствуя выживанию опухоли и метаболической адаптации. Особенно выделяются внутриклеточные хлоридные каналы (CLIC), в частности CLIC6, как потенциальные участники онкогенной хлорид-зависимой сигнализации. CLIC6 сверхэкспрессируется при различных злокачественных новообразованиях, включая рак молочной железы, яичников, легких, желудка и поджелудочной железы, и взаимодействует с дофаминовыми рецепторами D₂-подтипа. Электрофизиологические исследования методом патч-кламп подтвердили хлорид-селективную проводимость CLIC6, его локализацию в плазматической мембране и регуляцию pH и редокс-потенциалом. Неожиданные противораковые эффекты антипаразитарных препаратов, таких как ивермектин, который воздействует на каналы GluCl у паразитов, предполагают возможный механизм цитотоксичности в опухолях, опосредованный нарушением хлоридного обмена. Индуцированный ивермектином приток хлоридов может нарушить ионное равновесие, гиперполяризовать плазматическую мембрану и вызвать митохондриальную дисфункцию, что ведет к окислительному стрессу, выходу цитохрома *c* и активации каспаз. Это нарушение ионного обмена также может вмешиваться в ключевые онкогенные пути, включая PI3K/AKT, Wnt/β-катенин и NF-κB, нарушая пролиферацию опухоли и избегание иммунного ответа. Учитывая структурные и функциональные параллели между каналами GluCl и CLIC6, эффективность ивермектина может быть частично обусловлена дисрегуляцией хлоридных каналов. Данный обзор объединяет молекулярные, электрофизиологические и фармакологические данные, подтверждающие существование проводимости хлоридов, аналогичной опосредуемой каналами GluCl, в раковых клетках и ее терапевтические перспективы. Необходимы дальнейшие исследования для характеристики динамики хлоридных ионов в опухолях, подтверждения роли CLIC6 как потенциального аналога каналов GluCl и разработки стратегий, направленных на хлоридные каналы для лечения рака, что открывает новые горизонты в онкологии.

Ключевые слова: глутамат-регулируемые хлоридные каналы, CLIC6, ионная дисрегуляция, репозиционирование антипаразитарных препаратов, метаболизм опухолей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Акль М.М., e-mail: maherakl555@gmail.com

Для цитирования. Акль М.М., Ахмед А. Изучение глутамат-регулируемых хлоридных каналов в раковых клетках: нарративный обзор гипотетического механизма, лежащего в основе противоопухолевого эффекта антипаразитарных препаратов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):6–18. doi: 10.18699/SSMJ20250401

Introduction

Ion channels are fundamental components of cellular physiology, playing a crucial role in maintaining ionic homeostasis, regulating cell volume, mediating intracellular signaling, and orchestrating apoptotic processes [1]. Dysregulation of ion channel function has been increasingly implicated in tumorigenesis, where aberrant ion fluxes contribute to uncontrolled proliferation, evasion of apoptosis, and enhanced metastatic potential [2]. In particular, ion channels modulate key oncogenic pathways, including the PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK, and Wnt/β-catenin signaling cascades, which are frequently hyperactivated in cancer cells, facilitating their survival and adaptation to hostile microenvironments [3]. Recent advances in cancer research have identified ion channels as potential therapeutic targets, with emerging evidence suggesting that pharmacological modulation of these channels may exert antitumor effects [4]. Notably, certain antiparasitic drugs, including ivermectin,

have demonstrated promising anticancer activity, though the precise molecular mechanisms underlying their effects remain largely elusive. These drugs are known to disrupt ion homeostasis in parasitic organisms, raising the intriguing possibility that similar mechanisms may be at play in cancer cells [5].

One class of ion channels that has garnered attention in parasitology is glutamate-gated chloride channels (GluCl), which are primarily found in invertebrates and play a pivotal role in regulating neuronal excitability and chloride ion conductance [6]. These ligand-gated channels are crucial for maintaining neuromuscular function in parasitic nematodes, making them a key target for anthelmintic agents such as ivermectin [7]. While GluCl channels are absent in vertebrates, indirect evidence suggests the possible existence of functionally analogous channels in cancer cells. These putative GluCl-like channels may contribute to tumor cell survival by modulating chloride ion influx, thus counteracting metabolic stressors such as intracellular acidosis and

oxidative damage, which are characteristic of the Warburg effect and tumor microenvironment. This review aims to explore the potential role of GluCl-like channels in cancer biology, examining their hypothesized contribution to tumor progression, ionic regulation, and metabolic adaptation. We will also discuss the possibility that antiparasitic drugs exert their anticancer effects through modulation of these channels, providing a novel perspective on their therapeutic potential. Additionally, we will evaluate existing transcriptomic, proteomic, and electrophysiological studies for evidence supporting the presence of chloride channels with GluCl-like properties in human malignancies. By integrating insights from cancer metabolism, immunology, and ion channel physiology, this review seeks to provide a framework for future research into GluCl-like channels as a novel therapeutic target in oncology.

Material and methods

A comprehensive narrative review was conducted to explore the potential role of GluCl and chloride intracellular channels (CLICs), particularly CLIC6, in cancer cells and their implications for anticancer therapy. A systematic literature search was performed using PubMed, Scopus, and Web of Science, incorporating Medical Subject Headings (MeSH) terms and free-text keywords, including “glutamate-gated chloride channels,” “CLIC6 in cancer,” “ion channel dysregulation in tumors,” “antiparasitic drug repositioning,” “chloride homeostasis in cancer,” and “ivermectin and tumor metabolism”. Boolean operators (AND/OR) were applied to refine search sensitivity and specificity. The review included peer-reviewed studies published in English from 2000 to 2025, spanning clinical, preclinical, and mechanistic research on chloride channels, tumor ionic regulation, and targeted pharmacological interventions. Reference lists of key articles were manually screened to identify additional relevant publications.

Studies were selected based on their investigation of GluCl-like and CLIC-mediated chloride conductance in cancer cells, tumor microenvironmental adaptation, and the anticancer effects of antiparasitic drugs targeting ion channels. Exclusion criteria eliminated non-English studies, case reports with insufficient statistical power, articles without full-text availability, and studies lacking direct relevance to the hypothesis. The selection process followed a two-stage screening approach, initially retrieving 872 studies, with 189 duplicates removed. Title and abstract screening excluded 457 studies based on irrelevance, leaving 226 for full-text review. Among these, 64 studies were included for qualitative synthesis, focusing

on chloride ion dynamics, tumor metabolism, and targeted therapeutic applications. Quality assessment was conducted using the SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) checklist, evaluating six domains: review justification, clarity of objectives, literature search methodology, inclusion of primary references, evidence-based reasoning, and data synthesis. Studies scoring $\geq 9/12$ were considered methodologically rigorous. While this review does not present direct experimental data, it synthesizes preclinical and observational evidence to assess the hypothetical role of GluCl-like and CLIC6-mediated chloride conductance in tumor biology. The analysis integrates findings on chloride-dependent apoptotic regulation, metabolic adaptation, and the repositioning of ion channel-targeting antiparasitic drugs, establishing a foundation for future electrophysiological validation and clinical translation.

Ion channel dysregulation as a survival strategy in the tumor microenvironment: mechanisms of hypoxia, acidosis, and metabolic adaptation

The tumor microenvironment presents a dynamic and hostile landscape shaped by hypoxia, extracellular acidosis, and nutrient deprivation, all of which impose significant metabolic and survival challenges on malignant cells [8]. To withstand these stressors, cancer cells have evolved intricate adaptive mechanisms, leveraging ion channels and transporters to maintain intracellular homeostasis, sustain proliferative signaling, and evade apoptotic triggers [9]. These ion transport systems are instrumental in facilitating metabolic reprogramming, modifying cell-extracellular matrix interactions, and enabling resistance to both immune surveillance and therapeutic interventions [10].

One of the central regulators of tumor adaptation is hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), a master transcriptional regulator activated under low-oxygen conditions.[11] HIF-1 α orchestrates a wide range of cellular responses, including the upregulation of Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE1), a critical acid-base regulator that extrudes protons in exchange for sodium ions [11-12]. This activity results in extracellular acidification and intracellular alkalinization, a dual process that profoundly impacts tumor progression [13]. The acidic extracellular milieu promotes local tissue remodeling by activating matrix metalloproteinases, which degrade the extracellular matrix and facilitate cancer cell invasion [14]. Simultaneously, cytosolic alkalinization enhances metabolic efficiency and inhibits caspase-dependent apoptotic pathways, thereby promoting tumor cell survival under hypoxic stress [15].

Beyond NHE1, HIF-1 α also drives the expression of carbonic anhydrases (CAIX, CA XII) and monocarboxylate transporters (MCT1, MCT4), which cooperate to regulate pH homeostasis by facilitating lactate and proton efflux [16]. The persistent acidification of the tumor microenvironment exerts a profound impact on immune evasion strategies, as T-cell activation and cytotoxicity are significantly impaired under acidic conditions [17]. Additionally, acidosis has been shown to alter the polarization of tumor-associated macrophages, promoting an M2-like immunosuppressive phenotype that supports tumor progression, angiogenesis, and resistance to immunotherapy [18].

The dysregulation of chloride channels further reinforces tumor adaptation to environmental stress [19]. Volume-regulated anion channels (VRACs) and CLICs modulate apoptotic volume decrease, a process that precedes caspase activation during programmed cell death [19-20]. By tightly regulating chloride efflux and osmotic balance, these channels enable cancer cells to resist apoptotic triggers and sustain survival in hypoxic and nutrient-deprived conditions [21]. Moreover, chloride transport plays a role in intracellular signaling, affecting pathways such as PI3K/AKT, MAPK/ERK, and NF- κ B, all of which are essential for oncogenic progression and therapy resistance [19, 21, 22].

Calcium channels also contribute significantly to the adaptive responses of cancer cells within the tumor microenvironment [23]. Store-operated calcium entry and transient receptor potential channels regulate intracellular Ca²⁺ dynamics, influencing cell proliferation, migration, and survival [24]. Increased calcium influx activates calmodulin-dependent kinases and phosphatases that modulate transcription factors such as NFAT, which in turn enhance the expression of oncogenes and pro-survival factors [25]. Dysregulated Ca²⁺ homeostasis also intersects with mitochondrial signaling, influencing cytochrome *c* release and oxidative phosphorylation efficiency, thereby promoting metabolic plasticity in cancer cells [26].

The role of sodium (Na⁺) channels in cancer progression is increasingly recognized, particularly in highly invasive tumors [27]. Voltage-gated sodium channels have been implicated in the promotion of epithelial-to-mesenchymal transition, a process critical for metastatic dissemination [28]. By modulating intracellular Na⁺ levels, these channels influence Rho-GTPase signaling, cytoskeletal reorganization, and focal adhesion turnover, all of which contribute to increased cellular motility [29]. Additionally, sodium influx has been linked to the activation of Wnt/ β -catenin signaling, a pathway that

sustains cancer stemness and enhances resistance to chemotherapeutic agents [30].

Taken together, ion channels serve as key mediators of tumor cell adaptation, enabling malignant cells to thrive despite the adverse conditions imposed by hypoxia, acidosis, and nutrient deprivation. By regulating intracellular pH, apoptosis resistance, and invasive potential, these channels not only facilitate tumor progression but also represent promising targets for novel therapeutic interventions aimed at disrupting the ionic homeostasis that cancer cells depend upon for survival.

Glutamate-gated chloride channels (glucl) in parasites: molecular mechanism and functional significance

GluCl channels are specialized ligand-gated ion channels that are unique to invertebrates, playing a central role in neuromuscular regulation, synaptic inhibition, and osmoregulation in parasitic nematodes and arthropods. These Cys-loop receptors, structurally related to GABA_A and glycine receptors, function as chloride-selective ion channels that mediate inhibitory neurotransmission. Their activity is crucial for maintaining parasite locomotion, feeding, and host attachment, making them indispensable for survival and an attractive target for antiparasitic pharmacotherapy [6].

At the molecular level, GluCl channels function as pentameric transmembrane proteins, each subunit containing an extracellular ligand-binding domain, four transmembrane helices (TM1–TM4), and an intracellular domain critical for channel gating. The binding of L-glutamate to the ligand-binding domain induces a conformational shift in the transmembrane helices, leading to the opening of the ion-conducting pore. This allows an influx of chloride ions into the neuronal or muscular cytoplasm, resulting in membrane hyperpolarization and subsequent inhibition of action potential propagation [31].

Role of GluCl channels in neuromuscular and osmoregulatory homeostasis

GluCl-mediated chloride conductance serves as a key modulator of neuromuscular excitability in parasitic nematodes. The influx of Cl[−] through these channels suppresses excitatory neurotransmission by counteracting the depolarizing effects of cationic influx through nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs). This mechanism is essential for regulating motor coordination, rhythmic locomotion, and pharyngeal pumping, all of which are critical for parasite survival within the host environment. Beyond neuronal inhibition, GluCl channels are implicated in osmotic homeostasis, particularly in parasitic filariae. By controlling intracellular chloride

levels, these channels contribute to fluid balance, ionic equilibrium, and cellular turgor pressure, mechanisms that are vital for parasite adaptation to fluctuating host environments. Disrupting these processes through GluCl channel inhibition leads to cellular swelling, lysis, and metabolic collapse, further augmenting the lethality of pharmacological agents that target this pathway [32].

GluCl channels as targets for anthelmintic therapy: pharmacological implications

GluCl channels represent the primary molecular targets for avermectin-based anthelmintics, including ivermectin, selamectin, and moxidectin, which function as positive allosteric modulators of these receptors. These macrocyclic lactones bind to distinct hydrophobic pockets within the transmembrane helices (TM3–TM4 interface), stabilizing the open-state conformation of the channel. This results in sustained chloride influx, prolonged membrane hyperpolarization, and irreversible neuromuscular paralysis, ultimately leading to parasite death [33]. The pharmacodynamic effects of GluCl channel modulators extend beyond neuromuscular inhibition to modulation of immune evasion mechanisms. In filarial parasites, the suppression of motor function impairs their ability to evade innate immune effectors, such as macrophages and eosinophils, facilitating immune-mediated clearance [34]. Additionally, disruption of chloride homeostasis compromises parasite antioxidant defenses, rendering them more susceptible to reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide-mediated cytotoxicity from host immune cells [35].

The specificity of GluCl channels to invertebrates confers a high therapeutic index, minimizing neurotoxicity in mammalian hosts due to the absence of homologous receptors in vertebrate nervous systems. This selective toxicity has been a cornerstone of anthelmintic drug development, allowing for broad-spectrum efficacy against a range of parasitic infections [6].

Broader implications: could GluCl-like channels exist in mammalian pathophysiology?

While GluCl channels are classically considered absent in vertebrates, the existence of functionally analogous chloride channels in mammalian cells remains an open question. Certain chloride transport mechanisms, such as VRACs and CLICs, share functional and pharmacological similarities with GluCl channels, raising intriguing hypotheses regarding their potential role in regulating ionic balance in pathological conditions such as cancer [19]. Given the reliance of cancer cells on pH homeostasis, ionic adaptation, and metabolic reprogramming [36], it is plausible that GluCl-like channels if

present could contribute to tumor cell survival under metabolic stress. Understanding the structural and functional properties of GluCl channels has not only advanced the field of parasitology but has also paved the way for potential cross-disciplinary insights into ion channel dysregulation in human diseases. The exploration of GluCl-like mechanisms in mammalian pathophysiology, particularly in tumor microenvironments, could open new avenues for targeted ion channel therapeutics in oncology.

Hypothesis: do cancer cells possess GluCl-like channels?

Although GluCl channels have not been identified in vertebrates, growing evidence suggests the potential existence of functionally analogous chloride channels in cancer cells that may contribute to tumor progression and microenvironmental adaptation. One compelling piece of evidence supporting this hypothesis is the elevated extracellular glutamate levels observed in numerous malignancies [37], particularly in glioblastoma multiforme [38], triple-negative breast cancer, and pancreatic adenocarcinoma [39]. The abnormal accumulation of glutamate in the tumor microenvironment results from the dysregulated activity of system X^{c-} (SLC7A11/SLC3A2), a cystine/glutamate antiporter that extrudes glutamate in exchange for cystine, promoting oxidative stress resistance and fueling tumorigenic pathways [40]. Excess extracellular glutamate in these tumors activates multiple oncogenic signaling cascades, including PI3K/AKT/mTOR, Wnt/β-catenin, and ERK/MAPK, all of which drive proliferation, migration, and resistance to apoptosis [41]. Given that GluCl channels in invertebrates function as glutamate-gated inhibitory chloride conductors, the persistent presence of high glutamate concentrations in cancer raises the possibility that cancer cells may express chloride channels that respond to glutamate similarly to GluCl channels, potentially regulating ionic homeostasis, intracellular signaling, and tumor cell excitability under metabolic and hypoxic stress [6-19].

Structural and functional similarities between GluCl and cancer-associated chloride channels

While no direct genetic or proteomic evidence has confirmed the presence of GluCl channels in mammalian cells, functionally similar chloride-conducting pathways have been identified in tumors, further supporting the hypothesis of a GluCl-like channel subclass. Among these, VRACs and CLICs share key physiological roles with GluCl channels, particularly in osmotic balance, apoptotic volume decrease, and intracellular pH regulation

[19]. VRACs, primarily composed of LRRC8A-E subunits, mediate chloride and organic osmolyte flux in response to cell swelling, a process critical for maintaining volume homeostasis in both physiological and pathological conditions [42]. In cancer, VRAC activity is frequently dysregulated to counteract apoptotic triggers, allowing tumor cells to evade programmed cell death and sustain survival under mechanical and metabolic stress [43]. Similarly, CLIC family proteins, including CLIC1, CLIC4, and CLIC5, exhibit both cytosolic and membrane-localized chloride channel activity, modulating NF- κ B, STAT3, and HIF-1 α signaling pathways, all of which are implicated in tumorigenesis, inflammation, and resistance to oxidative stress [44]. Another cancer-associated chloride channel with functional parallels to GluCl channels is anoctamin 1 (ANO1/TMEM16A), a calcium-activated chloride channel that is overexpressed in multiple cancers and has been linked to EGFR-dependent proliferation, epithelial-to-mesenchymal transition, and chemoresistance

mechanisms [45]. Given their roles in ion transport, tumor adaptation, and interaction with oncogenic pathways, these channels may serve as functional analogs of GluCl channels, suggesting the presence of an as-yet-uncharacterized chloride conductance mechanism that supports cancer cell survival and progression (Fig. 1).

Tumor acidosis and the need for chloride ion regulation

The tumor microenvironment is characterized by persistent extracellular acidosis, primarily driven by the metabolic shift towards aerobic glycolysis (Warburg effect) and the hyperactivation of monocarboxylate transporters (MCT1, MCT4), which mediate lactate and proton efflux [46]. This metabolic adaptation results in a pronounced extracellular pH gradient, with the tumor microenvironment becoming acidic (pH 6.2–6.8) while intracellular pH remains neutral-to-alkaline (pH 7.2–7.4), thereby supporting tumor cell viability and therapy resistance [47]. To counteract acidosis and maintain intracellular pH homeostasis, cancer cells depend on multiple ion transport mechanisms, including NHE1, CAIX, and chloride channels, which facilitate charge compensation and acid-base equilibrium [48]. NHE1 extrudes protons in exchange for sodium, contributing to extracellular acidification while preserving cytosolic alkalization, a process that enhances metastatic potential through the activation of pH-sensitive proteases such as matrix metalloproteinases [49]. Similarly, CAIX catalyzes the reversible hydration of carbon dioxide to bicarbonate and H⁺, further supporting intracellular alkalization and buffering tumor cells against acidosis-induced apoptosis [50]. Given the essential role of chloride flux in charge balance and cellular pH regulation, the presence of a GluCl-like chloride conductance in cancer cells could provide a crucial

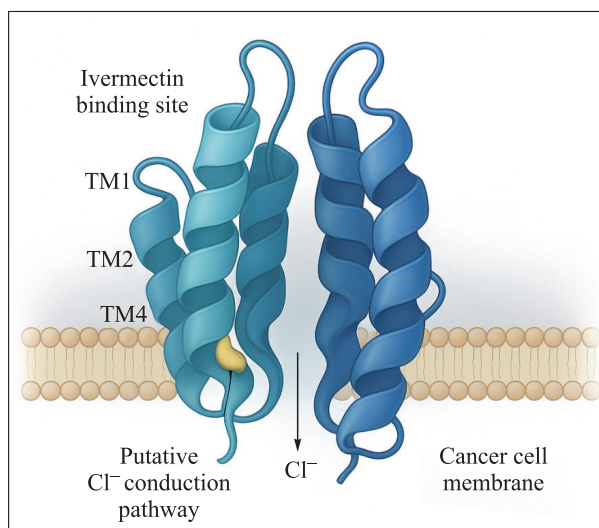


Fig. 1. Conceptual model of a GluCl-like chloride channel in the cancer cell membrane as a potential ivermectin-binding site

This schematic illustrates a hypothetical chloride channel inspired by the structural principles of invertebrate GluCl channels and mammalian CLIC6 proteins, proposed to mediate chloride influx in tumor cells. The model depicts the channel embedded within the lipid bilayer and the flow of chloride ions (arrow) across it, representing a novel, unconfirmed but biophysically plausible mechanism of ionic dysregulation with potential therapeutic relevance in oncology.

Рис. 1. Концептуальная модель GluCl-подобного хлоридного канала в мембране опухолевой клетки как потенциального сайта связывания ивермектина

Данная схема иллюстрирует гипотетический хлоридный канал, созданный на основе структурных принципов каналов GluCl беспозвоночных и белков CLIC6 млекопитающих; предполагается, что он опосредует поступление ионов хлора в опухолевые клетки. Модель изображает канал, встроенный в липидный бислой, и поток через него хлорид-ионов (стрелка), представляя собой новый, неподтвержденный, но биофизически обоснованный механизм ионной дисрегуляции, имеющий потенциальную терапевтическую перспективность в онкологии.

adaptive mechanism, allowing tumor cells to fine-tune intracellular pH, mitigate oxidative stress, and maintain ionic equilibrium under hypoxic and metabolically stressed conditions.

Potential experimental evidence

Although no direct transcriptomic or proteomic confirmation of GluCl-like channels in cancer cells currently exists, multiple indirect lines of evidence support their potential presence. Electrophysiological studies have identified aberrant chloride currents in tumor cells that do not correspond to known chloride channel families, suggesting the existence of uncharacterized chloride conductances that may function analogously to GluCl channels. Among these, CLICs represent a compelling candidate family, as they can exist in both soluble and transmembrane forms, allowing for dynamic regulation of chloride homeostasis. Recent studies on CLIC6, the latest identified member of this family, have implicated its involvement in multiple malignancies, including breast, ovarian, lung, gastric, and pancreatic cancers. Notably, CLIC6 has been shown to interact with dopamine D(2)-like receptors, hinting at a broader role in cellular signaling beyond ion transport. While its soluble structure has been resolved, its exact physiological function, membrane conformation, and biophysical properties remain largely uncharacterized. Electrophysiological analysis

using a patch-clamp approach has demonstrated that ectopically expressed CLIC6 localizes to the plasma membrane of HEK-293 cells, where it preferentially conducts chloride (Cl^-) over other anions such as bromide, fluoride, and potassium.

Additionally, CLIC6 activity is modulated by pH and redox potential, with specific histidine (H648) and cysteine (C487) residues playing key roles in its conformational regulation. Importantly, qRT-PCR data reveal that CLIC6 is highly expressed in the lung and brain, and chloride currents attributed to CLIC6 have been recorded in lung epithelial cells. Given its expression in multiple cancers and its confirmed chloride channel activity, CLIC6 represents a strong candidate for further investigation into GluCl-like chloride conductance in tumors, potentially providing a new avenue for targeted ion channel modulation in oncology [51]. High-throughput RNA sequencing and mass spectrometry analyses of various tumor types have revealed an upregulation of chloride channel-related genes, particularly those encoding VRACs, CLICs, and calcium-activated chloride channels, many of which exhibit functional convergence with ligand-gated chloride channels [51]. Drug sensitivity assays have demonstrated that ivermectin and other GluCl-targeting anthelmintics exert potent anticancer effects in multiple tumor models, raising the possibility that their mechanism of action may involve chloride channel modulation (Table) [52].

A comparative summary of GluCl channel characteristics in parasites and GluCl-like channels in cancer cells, such as CLIC6

Сравнительное обобщение характеристик глутамат-регулируемых хлоридных каналов (GluCl) у паразитов и GluCl-подобных каналов в опухолевых клетках, таких как CLIC6

Feature	GluCl channels in parasites	GluCl-like channels in cancer cells (e.g., CLIC6)
Molecular identity	Well-characterized GluCl subunits (e.g., in <i>C. elegans</i> , <i>H. contortus</i>)	Putative identity; CLIC family proteins (particularly CLIC6)
Ligand activation	Activated by extracellular L-glutamate	Not confirmed; hypothesized sensitivity to glutamate-rich tumor microenvironment
Ion selectivity	Highly selective for Cl^-	Selective for Cl^- ; CLIC6 shows chloride over bromide, fluoride, and potassium
Localization	Expressed in neuronal and muscular membranes	CLIC6 localized to plasma membrane and cytosol in cancer cells
Physiological function	Inhibition of neuromuscular excitation, osmoregulation	Regulation of cell volume, redox balance, and apoptotic signaling
Pharmacological target	Primary target of ivermectin and other macrocyclic lactones	Potential target of ivermectin; mechanism remains under investigation
Electrophysiological profile	Well-defined chloride current upon glutamate stimulation	Patch-clamp studies confirm chloride conductance and modulation by pH/redox in CLIC6
Expression in human tissues	Absent	CLIC6 overexpressed in various malignancies (breast, lung, ovarian, gastric, pancreatic)
Relevance to cancer biology	Not applicable	Implicated in tumor cell survival, mitochondrial function, immune evasion, and drug resistance

Antiparasitic drugs as potential cancer therapeutics

The repositioning of antiparasitic agents has shown promise in oncology, owing to their ability to disrupt tumor homeostasis via ion channel modulation, metabolic interference, and apoptosis induction. Originally developed to target parasite-specific channels like GluCl, drugs such as ivermectin, moxidectin, mebendazole, and albendazole have demonstrated cytotoxicity in cancer cells, suggesting a shared vulnerability in chloride ion regulation [53]. Ivermectin enhances GluCl channel activation in nematodes, causing chloride influx and paralysis [54]. In cancer, it increases chloride conductance, disrupts ionic balance, and impairs survival by inhibiting PI3K/AKT and Wnt/ β -catenin pathways, key regulators of proliferation, metastasis, and resistance [55, 56]. Additionally, ivermectin

induces mitochondrial dysfunction and ROS generation, promoting apoptosis [57]. Structurally related to ivermectin, moxidectin disrupts tumor ion homeostasis and induces oxidative stress through chloride influx, leading to mitochondrial depolarization, cytochrome *c* release, and apoptosis (Fig. 2) [58–60]. Its ROS-mediated DNA damage is particularly effective against tumors with TP53 mutations or NRF2 overactivity, triggering p53-independent apoptosis and ferroptosis [61]. These benzimidazole anthelmintics target chloride transport and mitochondria, impairing apoptotic volume decrease, enhancing caspase activation, and causing cell cycle arrest [62–63]. By inhibiting succinate dehydrogenase, they deplete ATP and disrupt AMPK signaling, sensitizing cancer cells to metabolic collapse and improving response to therapy [64].

Future directions: GluCl-like channels as a novel therapeutic target in cancer

Given the emerging evidence suggesting the existence of GluCl-like chloride conductance in cancer cells, we propose the designation of these putative ion channels as “GluCl-like channels”, acknowledging their potential role in tumor biology and ionic regulation. The characterization of these channels could pave the way for innovative targeted therapies aimed at disrupting chloride homeostasis, modulating tumor metabolism, and sensitizing cancer cells to apoptotic signals. To validate their existence and therapeutic relevance, future research should focus on genetic, functional, and clinical investigations that comprehensively explore their molecular identity, physiological function, and pharmacological modulation.

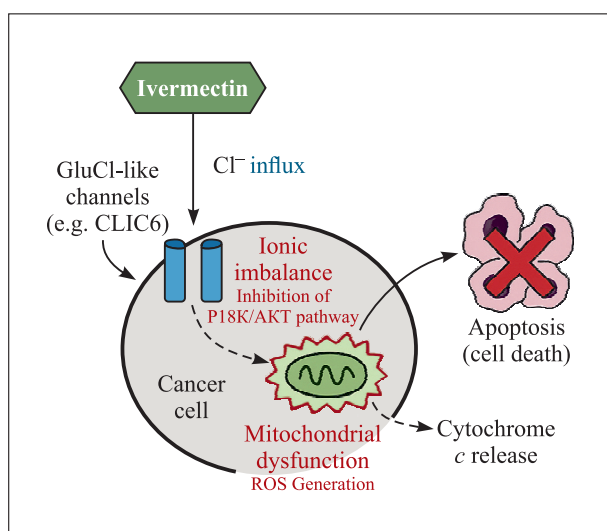


Fig. 2. Proposed antitumor mechanism of ivermectin via GluCl-like chloride channels (e.g., CLIC6) in cancer cells.

This schematic illustration outlines a hypothetical pathway by which ivermectin exerts cytotoxic effects on malignant cells. The process begins with ivermectin binding to GluCl-like channels, facilitating chloride ion influx, which disrupts ionic homeostasis and induces intracellular ionic imbalance. This imbalance is proposed to inhibit the PI3K/AKT signaling cascade and promote mitochondrial dysfunction, evidenced by increased ROS generation and cytochrome *c* release. The cumulative effect leads to the activation of intrinsic apoptotic pathways and subsequent cancer cell death. The diagram emphasizes the potential of targeting chloride channels as a novel strategy in oncologic pharmacotherapy.

Рис. 2. Предполагаемый противоопухолевый механизм действия ивермектина через хлоридные каналы типа GluCl (например, CLIC6) в опухолевых клетках.

На данной схеме представлена гипотетическая последовательность событий, посредством которой ивермектин проявляет цитотоксическое действие на злокачественные клетки. Начальный этап включает связывание ивермектина с GluCl-подобными каналами, что способствует поступлению ионов хлора в клетку и нарушению ионного гомеостаза, которое предположительно приводит к ингибированию сигнального каскада PI3K/AKT и дисфункции митохондрий, сопровождающейся повышенной генерацией активных форм кислорода и выходом цитохрома *c*. Совокупность этих нарушений активирует внутренний путь апоптоза и приводит к гибели опухолевых клеток. Диаграмма подчеркивает перспективность таргетной модуляции хлоридных каналов как инновационной стратегии в противоопухолевой фармакотерапии.

Genetic and proteomic profiling of GluCl-like channels in cancer

Unraveling the molecular identity of GluCl-like channels requires high-throughput genomic and transcriptomic analyses to identify chloride channel subunits with homology to known GluCl proteins. Advanced RNA sequencing, single-cell transcriptomics, and CRISPR-based genetic screening should be employed to pinpoint candidate genes encoding ligand-gated chloride channels in various tumor types. Comparative proteomic and interactome analyses can further elucidate their structural composition, post-translational modifications, and potential interactions with oncogenic signaling pathways such as PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin, and NF- κ B. Additionally, bioinformatics approaches integrating The Cancer Genome Atlas (TCGA) and Genotype-Tissue Expression (GTEx) databases may reveal correlations between chloride channel expression and cancer progression, prognosis, and therapy resistance.

Functional characterization and pharmacological targeting of GluCl-like channels

To establish the role of GluCl-like channels in tumor biology, electrophysiological studies using patch-clamp recordings and fluorescence-based ion imaging should be conducted to measure chloride conductance in cancer cells under different metabolic and microenvironmental conditions. The use of genetically encoded chloride sensors (clomeleon, Cl-sensor) in live-cell imaging could provide real-time insights into their physiological activity. Functional assays assessing the effects of selective chloride channel inhibitors, such as DIDS (4,4'-diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic acid) and IAA-94 (indanyloxyacetic acid-94), may help delineate their contribution to tumor cell proliferation, apoptosis evasion, and chemoresistance. Furthermore, CRISPR-Cas9 knockout and siRNA knockdown studies targeting putative GluCl-like genes can validate their essentiality in tumor survival and metastatic potential.

Clinical translation: investigating antiparasitic drugs in oncology

The potential role of GluCl-like channels in mediating the anticancer effects of antiparasitic drugs warrants rigorous clinical evaluation. Phase I/II clinical trials should investigate the efficacy of ivermectin, moxidectin, and benzimidazole derivatives in various malignancies, particularly in tumors with high extracellular glutamate levels and chloride channel dysregulation. Biomarker-driven clinical studies should explore whether GluCl-like expression correlates with treatment

response, enabling the stratification of patient populations most likely to benefit from chloride channel-targeting therapies. Moreover, combination strategies integrating GluCl channel modulators with immune checkpoint inhibitors (e.g., anti-PD-1/PD-L1) or metabolic inhibitors (e.g., dichloroacetate, metformin) could enhance therapeutic efficacy by exploiting tumor ionic vulnerabilities and immune evasion mechanisms.

Future perspective and proposed nomenclature

Should future experimental studies validate the existence of these GluCl-like channels in cancer cells, it would constitute a landmark discovery in the field of ion channel oncology. Such a discovery would redefine our understanding of chloride conductance mechanisms in tumor biology and open avenues for novel targeted therapies. In recognition of the original hypothesis presented in this review, the authors humbly propose that this novel chloride-conducting entity be designated as the “Akl channel”, acknowledging the conceptual framework that laid the foundation for its theoretical identification.

Discussion

The hypothesis that cancer cells may harbor GluCl-like chloride channels introduces a novel perspective on tumor ion homeostasis, metabolic plasticity, and pharmacological vulnerabilities. While classical GluCl channels are exclusive to invertebrates, emerging evidence suggests that CLICs, particularly CLIC6, may serve as functionally analogous chloride conductances in human malignancies. CLIC6 has been identified in multiple cancers, including breast, ovarian, lung, gastric, and pancreatic malignancies, and has been shown to localize to the plasma membrane, where it exhibits chloride selectivity. Its regulation by pH and redox potential, along with its interaction with dopamine D₂-like receptors, suggests a broader role in oncogenic signaling. The presence of such chloride-conducting mechanisms raises the question of whether they contribute to tumor survival, proliferation, and immune evasion. Given the documented anticancer activity of GluCl-targeting antiparasitic agents, such as ivermectin, their cytotoxicity may extend beyond their established role in parasitic neuromuscular inhibition to tumor-specific ionic dysregulation. At the molecular level, ivermectin functions as a positive allosteric modulator of GluCl channels, promoting sustained chloride influx and hyperpolarization in parasitic cells, leading to neuromuscular paralysis. In cancer cells, a similar chloride-dependent mechanism could disrupt ionic equilibrium, impair volume regulation, and trigger apoptosis.

If CLIC6 or another unidentified GluCl-like channel mediates chloride influx, this could destabilize intracellular electrochemical gradients, suppress mitogenic signaling pathways, and induce metabolic collapse. This chloride-mediated perturbation has direct implications for oncogenic pathways such as PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin, and NF- κ B, all of which are sensitive to changes in ionic balance and redox homeostasis.

One of the critical downstream effects of ivermectin-induced chloride dysregulation is mitochondrial dysfunction. Excessive chloride influx could promote mitochondrial depolarization, leading to permeability transition pore opening, cytochrome *c* release, and caspase activation, ultimately inducing apoptotic cell death. Furthermore, mitochondrial hyperpolarization has been linked to increased ROS generation, amplifying oxidative stress and further sensitizing tumor cells to apoptosis. This oxidative imbalance is particularly detrimental in cancer cells with already compromised antioxidant defenses, such as those with TP53 mutations or Nrf2 hyperactivation.

Additionally, ivermectin has been shown to disrupt tumor metabolism by interfering with glucose and lipid homeostasis. It has been demonstrated to inhibit the glucose transporter GLUT1, reducing glycolytic flux and ATP production, which is particularly relevant for highly glycolytic tumors relying on the Warburg effect. The convergence of ionic stress, metabolic disruption, and oxidative damage creates a multifaceted cytotoxic environment that compromises tumor adaptability. Beyond direct cytotoxicity, ivermectin's chloride-mediated effects may also modulate the tumor microenvironment. Acidic extracellular pH, a hallmark of aggressive tumors, is maintained through ion transporters such as NHE1, MCT1, and CAIX, all of which contribute to immune evasion and metastatic potential. If ivermectin disrupts chloride flux through a GluCl-like channel, such as CLIC6, it could interfere with pH regulation, impairing tumor cell survival in acidic niches and enhancing immunorecognition by restoring T-cell cytotoxicity. Collectively, these mechanisms suggest that the anticancer effects of ivermectin may be fundamentally linked to chloride channel dysregulation, providing a mechanistic framework for its repositioning in oncology. Further research should focus on the electrophysiological characterization of CLIC6 and other chloride conductances in cancer, transcriptomic analyses to confirm their role, and clinical validation of ivermectin's efficacy in tumors exhibiting chloride ion dependence. Unraveling these ionic vulnerabilities could pave the way for targeted chloride channel modulation as a novel therapeutic strategy in cancer treatment.

Conclusions

The concept of GluCl-like chloride conductance in cancer cells represents a paradigm shift in our understanding of tumor ion homeostasis and its role in disease progression and therapy resistance. If validated, these channels could serve as a novel ionic checkpoint, enabling tumors to regulate pH, evade apoptosis, and sustain metabolic adaptation under hypoxic and acidic conditions. The unexpected anticancer effects of GluCl-targeting antiparasitic drugs suggest a potential pharmacological strategy to disrupt chloride-dependent tumor survival mechanisms. While current evidence remains largely indirect, the structural and functional parallels between GluCl and cancer-associated chloride channels warrant further genomic, proteomic, and electrophysiological investigations. Exploring these channels as therapeutic targets could transform oncology drug development, offering new avenues for precision medicine. Future research should prioritize the clinical translation of antiparasitic agents, evaluate their synergistic potential with immune checkpoint inhibitors and metabolic disruptors, and establish biomarker-driven patient selection criteria. By integrating cancer ion channel research with parasitology and neuropharmacology, this emerging hypothesis could redefine targeted cancer therapies, unveiling new opportunities to disrupt tumor ionic homeostasis and enhance therapeutic efficacy.

Acknowledgments

I extend my deepest gratitude to all warriors of disease across the globe, whose resilience inspires every scientific effort to enhance their quality of life. I dedicate this work to my mother, whose boundless support has been my strength, and to my life partner, whose encouragement, pride, and unwavering belief in my potential have fueled my journey, even when the true value of my contributions was yet unseen. Together, you have given me the courage to pursue knowledge relentlessly, with the hope of crafting solutions that may one day bring comfort and healing to those who need it most.

References

1. Selezneva A., Gibb A.J., Willis D. The contribution of ion channels to shaping macrophage behaviour. *Front. Pharmacol.* 2022;13:970234. doi: 10.3389/fphar.2022.970234
2. Altamura C., Gavazzo P., Pusch M., Desaphy J.F. Ion channel involvement in tumor drug resistance. *J. Pers. Med.* 2022;12(2):210. doi: 10.3390/jpm12020210
3. Chen Z., Han F., Du Y., Shi H., Zhou W. Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms

and therapeutic interventions. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023;8(1):70. doi: 10.1038/s41392-023-01332-8

4. Arcangeli A., Becchetti A. New trends in cancer therapy: targeting ion channels and transporters. *Pharmaceuticals*. 2010;3(4):1202–1224. doi: 10.3390/ph3041202

5. Tang M., Hu X., Wang Y., Yao X., Zhang W., Yu C., Cheng F., Li J., Fang Q. Ivermectin, a potential anticancer drug derived from an antiparasitic drug. *Pharmacol. Res.* 2021;163:105207. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105207

6. Wolstenholme A.J. Glutamate-gated chloride channels. *J. Biol. Chem.* 2012;287(48):40232–40238. doi: 10.1074/jbc.R112.406280

7. Wolstenholme A.J. Ion channels and receptors as targets for the control of parasitic nematodes. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug. Resist.* 2011;1(1):2–13. doi: 10.1016/j.ijpddr.2011.09.003

8. Dratkiewicz E., Simiczjew A., Mazurkiewicz J., Ziętek M., Matkowski R., Nowak D. Hypoxia and extracellular acidification as drivers of melanoma progression and drug resistance. *Cells*. 2021;10(4):862. doi: 10.3390/cells10040862

9. Chu X., Tian W., Ning J., Xiao G., Zhou Y., Wang Z., Zhai Z., Tanzhu G., Yang J., Zhou R. Cancer stem cells: advances in knowledge and implications for cancer therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024;9(1):170. doi: 10.1038/s41392-024-01851-y

10. Jiang M., Fang H., Tian H. Metabolism of cancer cells and immune cells in the initiation, progression, and metastasis of cancer. *Theranostics*. 2025;15(1):155–188. doi: 10.7150/thno.103376

11. Basheeruddin M., Qausain S. Hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α): an essential regulator in cellular metabolic control. *Cureus*. 2024;16(7):e63852. doi: 10.7759/cureus.63852

12. Bobulescu I.A., Moe O.W. Na⁺/H⁺ exchangers in renal regulation of acid-base balance. *Semin. Nephrol.* 2006;26(5):334–344. doi: 10.1016/j.semnephrol.2006.07.001

13. Kato Y., Ozawa S., Miyamoto C., Maehata Y., Suzuki A., Maeda T., Baba Y. Acidic extracellular microenvironment and cancer. *Cancer Cell. Int.* 2013;13(1):89. doi: 10.1186/1475-2867-13-89

14. Wang X., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol.* 2018;81:241–330. doi: 10.1016/b.s.apha.2017.08.002

15. Belisario D.C., Kopecka J., Pasino M., Akman M., de Smaele E., Donadelli M., Riganti C. Hypoxia dictates metabolic rewiring of tumors: implications for chemoresistance. *Cells*. 2020;9(12):2598. doi: 10.3390/cells9122598

16. Becker H.M. Carbonic anhydrase IX and acid transport in cancer. *Br. J. Cancer*. 2020;122(2):157–167. doi: 10.1038/s41416-019-0642-z

17. Rahman M.A., Yadab M.K., Ali M.M. Emerging role of extracellular pH in tumor microenvironment

as a therapeutic target for cancer immunotherapy. *Cells*. 2024;13(22):1924. doi: 10.3390/cells13221924

18. El-Kenawi A., Gatenbee C., Robertson-Tessi M., Bravo R., Dhillon J., Balagurunathan Y., Berglund A., Vishvakarma N., Ibrahim-Hashim A., Choi J., ... Gillies R. Acidity promotes tumour progression by altering macrophage phenotype in prostate cancer. *Br. J. Cancer*. 2019;121(7):556–566. doi: 10.1038/s41416-019-0542-2

19. Xu B., Jin X., Min L., Li Q., Deng L., Wu H., Lin G., Chen L., Zhang H., Li C., ... Mao J. Chloride channel-3 promotes tumor metastasis by regulating membrane ruffling and is associated with poor survival. *Oncotarget*. 2015;6(4):2434–2450. doi: 10.18632/oncotarget.2966

20. Okada Y., Sabirov R.Z., Sato-Numata K., Numata T. Cell death induction and protection by activation of ubiquitously expressed anion/cation channels. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;8:614040. doi: 10.3389/fcell.2020.614040

21. Wilczyński B., Dąbrowska A., Saczko J., Kulbacka J. The role of chloride channels in multidrug resistance. *Membranes*. 2022;12(1):38. doi: 10.3390/membranes12010038

22. Tóthová Z., Šemeláková M., Solárová Z., Tomc J., Debeljak N., Solár P. The role of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in erythropoietin signalization. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(14):7682. doi: 10.3390/ijms22147682

23. Monteith G.R., Davis F.M., Roberts-Thomson S.J. Calcium channels and pumps in cancer: changes and consequences. *J. Biol. Chem.* 2012;287(38):31666–31673. doi: 10.1074/jbc.R112.343061

24. Ong H.L., de Souza L.B., Ambudkar I.S. Role of TRPC channels in store-operated calcium entry. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;898:87–109. doi: 10.1007/978-3-319-26974-0_5

25. Liu J.O. Calmodulin-dependent phosphatase, kinases, and transcriptional corepressors involved in T-cell activation. *Immunol. Rev.* 2009;228(1):184–198. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00756.x

26. Zhang D., Wang F., Li P., Gao Y. Mitochondrial Ca²⁺ homeostasis: Emerging roles and clinical significance in cardiac remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(6):3025. doi: 10.3390/ijms23063025

27. Mao W., Zhang J., Körner H., Jiang Y., Ying S. The emerging role of voltage-gated sodium channels in tumor biology. *Front. Oncol.* 2019;9:124. doi: 10.3389/fonc.2019.00124

28. Sanchez-Sandoval A.L., Hernández-Plata E., Gomora J.C. Voltage-gated sodium channels: From roles and mechanisms in the metastatic cell behavior to clinical potential as therapeutic targets. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1206136. doi: 10.3389/fphar.2023.1206136

29. Parri M., Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun. Signal.* 2010;8:23. doi: 10.1186/1478-811X-8-23

30. Khudiakov A., Zaytseva A., Perepelina K., Smolina N., Pervunina T., Vasichkina E., Karpushev A., Tomilin A., Malashicheva A., Kostareva A. Sodium current abnormalities and deregulation of Wnt/ β -catenin signaling in iPSC-derived cardiomyocytes generated from patient with arrhythmogenic cardiomyopathy harboring compound genetic variants in plakophilin 2 gene. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020;1866(11):165915. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.165915
31. Qian K., Jiang C., Guan D., Zhuang A., Meng X., Wang J. Characterization of glutamate-gated chloride channel in *Tribolium castaneum*. *Insects.* 2023;14(7):580. doi: 10.3390/insects14070580
32. Portillo V., Jagannathan S., Wolstenholme A.J. Distribution of glutamate-gated chloride channel subunits in the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *J. Comp. Neurol.* 2003;462(2):213–222. doi: 10.1002/cne.10735
33. Wolstenholme A.J., Rogers A.T. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology.* 2005;131:Suppl:S85–S95. doi: 10.1017/S0031182005008218
34. Babu S., Nutman T.B. Immunology of lymphatic filariasis. *Parasite Immunol.* 2014;36(8):338–346. doi: 10.1111/pim.12081
35. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.* 2014;94(3):909–950. doi: 10.1152/physrev.00026.2013
36. Navarro C., Ortega Á., Santeliz R., Garrido B., Chacín M., Galban N., Vera I., de Sanctis J.B., Bermúdez V. Metabolic reprogramming in cancer cells: Emerging molecular mechanisms and novel therapeutic approaches. *Pharmaceutics* 2022;14(6):1303. doi: 10.3390/pharmaceutics14061303
37. de Groot J., Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas. *Glia.* 2011;59(8):1181–1189. doi: 10.1002/glia.21113
38. Sharma P., Aaroe A., Liang J., Puduvali V.K. Tumor microenvironment in glioblastoma: Current and emerging concepts. *Neurooncol. Adv.* 2023;5(1):vdad009. doi: 10.1093/oaajnl/vdad009
39. Cluntun A.A., Lukey M.J., Cerione R.A., Locasale J.W. Glutamine metabolism in cancer: Understanding the heterogeneity. *Trends Cancer.* 2017;3(3):169–180. doi: 10.1016/j.trecan.2017.01.005
40. Jyotsana N., Ta K.T., DelGiorno K.E. The role of cystine/glutamate antiporter SLC7A11/xCT in the pathophysiology of cancer. *Front. Oncol.* 2022;12:858462. doi: 10.3389/fonc.2022.858462
41. Barzegar Behrooz A., Talaie Z., Jusheghani F., Los M.J., Klonisch T., Ghavami S. Wnt and PI3K/Akt/mTOR survival pathways as therapeutic targets in glioblastoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1353. doi: 10.3390/ijms23031353
42. Osei-Owusu J., Yang J., Vitery M.D.C., Qiu Z. Molecular biology and physiology of volume-regulated anion channel (VRAC). *Curr. Top. Membr.* 2018;81:177–203. doi: 10.1016/bs.ctm.2018.07.005
43. Bach M.D., Sørensen B.H., Lambert I.H. Stress-induced modulation of volume-regulated anion channels in human alveolar carcinoma cells. *Physiol. Rep.* 2018;6(19):e13869. doi: 10.14814/phy2.13869
44. Domingo-Fernández R., Coll R.C., Kearney J., Breit S., O'Neill L.A.J. The intracellular chloride channel proteins CLIC1 and CLIC4 induce IL-1 β transcription and activate the NLRP3 inflammasome. *J. Biol. Chem.* 2017;292(29):12077–12087. doi: 10.1074/jbc.M117.797126
45. Crottès D., Jan L.Y. The multifaceted role of TMEM16A in cancer. *Cell Calcium.* 2019;82:102050. doi: 10.1016/j.ceca.2019.06.004
46. Liu T., Han S., Yao Y., Zhang G. Role of human monocarboxylate transporter 1 (hMCT1) and 4 (hMCT4) in tumor cells and the tumor microenvironment. *Cancer Manag. Res.* 2023;15:957–975. doi: 10.2147/CMAR.S421771
47. Gong Q., Song X., Tong Y., Huo L., Zhao X., Han Y., Shen W., Ru J., Shen X., Liang C. Recent advances of anti-tumor nano-strategies via overturning pH gradient: Alkalization and acidification. *J. Nanobiotechnol.* 2025;23(1):42. doi: 10.1186/s12951-025-03134-2
48. Becker H.M. Carbonic anhydrase IX and acid transport in cancer. *Br. J. Cancer.* 2020;122(2):157–167. doi: 10.1038/s41416-019-0642-z
49. Stock C. pH-regulated single cell migration. *Pflugers Arch.* 2024;476(4):639–658. doi: 10.1007/s00424-024-02907-2
50. Pastorekova S., Gillies R.J. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: Links to hypoxia, acidosis, and beyond. *Cancer Metastasis Rev.* 2019;38(1-2):65–77. doi: 10.1007/s10555-019-09799-0
51. Loyo-Celis V., Patel D., Sanghvi S., Kaur K., Ponnalagu D., Zheng Y., Bindra S., Bhachu H.R., Deschenes I., Gururaja Rao S., Singh H. Biophysical characterization of chloride intracellular channel 6 (CLIC6). *J. Biol. Chem.* 2023;299(11):105349. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105349
52. Juarez M., Schcolnik-Cabrera A., Dueñas-Gonzalez A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am. J. Cancer Res.* 2018;8(2):317–331.
53. Sprecher V.P., Coulibaly J.T., Hürlimann E., Hattendorf J., Keiser J. Efficacy and safety of moxidec-tin-albendazole and ivermectin-albendazole combination therapy compared to albendazole monotherapy in adolescents and adults infected with *Trichuris trichiura*: a randomized, controlled superiority trial. *Clin. Infect. Dis.* 2023;77(9):1294–1302. doi: 10.1093/cid/ciad387
54. El-Saber Batiha G., Alqahtani A., Ilesanmi O.B., Saati A.A., El-Mleeh A., Hetta H.F., Magdy Beshbishy A. Avermectin derivatives, pharmacokinetic

ics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(8):196. doi: 10.3390/ph13080196

55. Sharmeen S., Skrtic M., Sukhai M.A., Hurren R., Gronda M., Wang X., Fonseca S.B., Sun H., Wood T.E., Ward R., ... Schimmer A.D. The antiparasitic agent ivermectin induces chloride-dependent membrane hyperpolarization and cell death in leukemia cells. *Blood*. 2010;116(18):3593–3603. doi: 10.1182/blood-2010-01-262675

56. Song P., Gao Z., Bao Y., Chen L., Huang Y., Liu Y., Dong Q., Wei X. Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. *J. Hematol. Oncol.* 2024;17(1):46. doi: 10.1186/s13045-024-01563-4

57. Zhang Y., Sun T., Li M., Lin Y., Liu Y., Tang S., Dai C. Ivermectin-induced apoptotic cell death in human SH-SY5Y cells involves the activation of oxidative stress and mitochondrial pathway and Akt/mTOR-pathway-mediated autophagy. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(5):908. doi: 10.3390/antiox11050908

58. Mwacalimba K., Sheehy J., Adolph C., Savadelis M., Kryda K., Poulsen Nautrup B. A review of moxidectin vs. other macrocyclic lactones for prevention of heartworm disease in dogs with an appraisal of two commercial formulations. *Front. Vet. Sci.* 2024;11:1377718. doi: 10.3389/fvets.2024.1377718

59. Liu W., Gao Y., Li H., Wang X., Jin M., Shen Z., Yang D., Zhang X., Wei Z., Chen Z., Li J. Association between oxidative stress, mitochondrial function of pe-

ripheral blood mononuclear cells and gastrointestinal cancers. *J. Transl. Med.* 2023;21(1):107. doi: 10.1186/s12967-023-03952-8

60. Korotkov S.M. Mitochondrial oxidative stress is the general reason for apoptosis induced by different-valence heavy metals in cells and mitochondria. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(19):14459. doi: 10.3390/ijms241914459

61. Jeong Y., Hoang N.T., Lovejoy A., Stehr H., Newman A.M., Gentles A.J., Kong W., Truong D., Martin S., Chaudhuri A., ... Diehn M. Role of KEAP1/NRF2 and TP53 mutations in lung squamous cell carcinoma development and radiation resistance. *Cancer Discov.* 2017;7(1):86–101. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0127

62. Chai J.Y., Jung B.K., Hong S.J. Albendazole and mebendazole as anti-parasitic and anti-cancer agents: an update. *Korean J. Parasitol.* 2021;59(3):189–225. doi: 10.3347/kjp.2021.59.3.189

63. Petersen J.S.S.M., Baird S.K. Treatment of breast and colon cancer cell lines with anti-helminthic benzimidazoles mebendazole or albendazole results in selective apoptotic cell death. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2021;147(10):2945–2953. doi: 10.1007/s00432-021-03698-0

64. Castro L.S., Kwiecinski M.R., Ourique F., Parissotto E.B., Grinevicius V.M., Correia J.F., Wilhelm Filho D., Pedrosa R.C. Albendazole as a promising molecule for tumor control. *Redox. Biol.* 2016;10:90–99. doi: 10.1016/j.redox.2016.09.013

Information about the authors:

Maher M. Akl, ORCID: 0000-0001-5480-1688, e-mail: maherakl555@gmail.com

Amr Ahmed, ORCID: 0000-0003-3477-236X, e-mail: drmedahmed@gmail.com

Сведения об авторах:

Аклъ Махер М., ORCID: 0000-0001-5480-1688, e-mail: maherakl555@gmail.com

Ахмед Амр, ORCID: 0000-0003-3477-236X, e-mail: drmedahmed@gmail.com

Поступила в редакцию 22.04.2025

После доработки 17.06.2025

Принята к публикации 12.07.2025

Received 22.04.2025

Revision received 17.06.2025

Accepted 12.07.2025

Влияние микробиома полости рта на репродуктивное здоровье женщины

С.И. Гажва¹, А.Н. Сулима², В.А. Кучер¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7

Резюме

В настоящем обзоре на основании анализа специальной отечественной и зарубежной литературы, размещенной в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций PubMed, представлено теоретическое обоснование проблемы репродуктивного здоровья женщин, связанное с видовой трансформацией микробиома полости рта и изменением его таксономического профиля. Не вызывают дискуссии данные о ранее изученных предикторах, влияющих на репродуктивную функцию женщин. Однако роль микробиома полости рта в патогенезе развития нарушения репродуктивной функции до конца не изучена. Известно, что оральный микробиом состоит из более чем 700 видов бактерий, и его разнообразие может изменяться под влиянием различных факторов, таких как возраст, гормональные изменения, диета и общее состояние здоровья. Эти изменения могут оказывать значительное влияние на общее физическое состояние женщины и ее соматическое здоровье. Доказано, что в период беременности наблюдается увеличение количества жизнеспособных микроорганизмов, что может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на здоровье матери и плода. В то же время нарушения баланса в микробиоме полости рта могут повышать риск развития различных стоматологических заболеваний (гингивит, пародонтит), а также системных заболеваний, что в свою очередь может оказать отрицательное влияние на репродуктивное здоровье. Поэтому дальнейшее изучение взаимосвязи микробиома полости рта и репродуктивной функции женщин открывает новые возможности ее реализации и прогнозирования исходов.

Ключевые слова: микробиом полости рта, репродуктивное здоровье женщины, бесплодие, беременность, менопауза, роль стоматолога.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Сулима А.Н., e-mail: gsulima@yandex.ru

Для цитирования. Гажва С.И., Сулима А.Н., Кучер В.А. Влияние микробиома полости рта на репродуктивное здоровье женщины. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):19–28. doi: 10.18699/SSMJ20250402

The impact of the oral microbiome on women's reproductive health

S.I. Gazhva¹, A.N. Sulima², V.A. Kucher¹

¹ Privolzhsky Research Medical University of Minzdrav of Russia
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq., 10/1

² Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenina blvd., 5/7

Abstract

In this review, based on the analysis of specialized domestic and foreign literature allocated in the electronic libraries eLibrary and CyberLeninka, the database of medical and biological publications PubMed, a theoretical justification is presented for the problem of women's reproductive health associated with species-specific transformation of the oral microbiome and changes in its taxonomic profile. Data on previously studied predictors affecting women's reproductive

function do not raise discussions. However, the role of the oral microbiome in the pathogenesis of reproductive dysfunction has not been fully studied. It is known that the oral microbiome consists of more than 700 species of bacteria, and its diversity can change under the influence of various factors, such as age, hormonal changes, diet and general health. These changes can have a significant impact on the overall physical condition of a woman and her somatic health. It has been proven that during pregnancy, an increase in the number of viable microorganisms is observed, which can have both positive and negative effects on the health of the mother and fetus. At the same time, imbalances in the oral microbiome can increase the risk of developing various dental diseases (gingivitis, periodontitis), as well as systemic diseases, which in turn can have a negative impact on reproductive health. Therefore, further study of the relationship between the oral microbiome and women's reproductive function opens up new opportunities for its implementation and prediction of outcomes.

Key words: oral microbiome, women's reproductive health, infertility, pregnancy, menopause, the role of the dentist.

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

Correspondence author. Sulima A. N., e-mail: gsulima@yandex.ru

Citation. Gazhva S.I., Sulima A.N., Kucher V.A. The impact of the oral microbiome on women's reproductive health. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):19–28. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250402

Введение

В последние десятилетия наблюдается значительный интерес к изучению микробиома человека, который представляет собой совокупность микроорганизмов, обитающих в различных органах и системах, включая полость рта. Оральный микробиом играет важную роль в поддержании здоровья и благополучия человека, а его влияние на репродуктивное здоровье женщин становится все более актуальной темой для научных исследований [1–3].

Микробиом полости рта состоит из более чем 700 видов бактерий, и его разнообразие может изменяться в зависимости от таких факторов, как возраст, гормональные изменения, диета, общее состояние здоровья [2, 3]. Эти изменения могут оказывать значительное влияние на общее физическое состояние женщины, а также на ее репродуктивную функцию. Например, в период беременности наблюдается увеличение количества жизнеспособных микроорганизмов, что может как положительно, так и отрицательно влиять на здоровье матери и плода [4]. В то же время нарушения баланса в микробиоме полости рта способны повышать риск развития таких заболеваний, как гингивит, пародонтит, и даже системных, что в свою очередь может негативно сказаться на репродуктивном здоровье [5].

В данном обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований, посвященных изучению влияния микробиома полости рта на репродуктивное здоровье женщин, рассмотрен как состав и основные функции микробиома, так и его изменения в различные периоды жизни

женщины, включая детство, подростковый возраст, репродуктивный период и менопаузу. Изучена современная специальная медицинская литература, представленная в электронных библиотеках eLibrary и КиберЛенинка, базе данных медико-биологических публикаций PubMed.

В условиях современного общества, когда здоровье женщины становится все более важным аспектом общественного благополучия, исследование микробиома полости рта и его влияния на репродуктивное здоровье представляет собой актуальную и значимую задачу.

Введение в концепцию микробиома полости рта

Микробиом полости рта представляет собой комплексную экосистему различных микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы и археи, обитающих в зубных карманах, на слизистых оболочках и в биопленках [2, 3, 6]. Эта экосистема, будучи важной частью общего микробиома организма, играет значительную роль в поддержании здоровья не только полости рта, но и других систем. Каждый индивид обладает уникальным микробиомом, который формируется под влиянием различных факторов, таких как генетика, диета, среда обитания, возраст и образ жизни [1, 3]. Наиболее значимая роль микробиома полости рта – участие в метаболических процессах организма, влияние на обмен веществ и иммунный ответ. Микроорганизмы в его составе способствуют метаболизму углеводов и жиров, тем самым влияя на общий уровень здоровья и предрасположенность к различным заболеваниям [7, 8]. Поддержание баланса между патогенными

и саногенными микроорганизмами является важным аспектом в профилактике развития воспалительных процессов полости рта [4, 5, 9]. Состав орального микробиома подвержен изменениям под воздействием различных факторов: нарушения пищевого поведения, различные диеты, прием антибиотиков, уровень стресса и даже гормональные колебания [10–12]. Прием антибиотиков приводит к уменьшению численности полезных микроорганизмов и может стать причиной избыточного роста патогенов [13, 14].

Баланс микробиома полости рта влияет не только на ее состояние, но и на здоровье всего организма. Нарушения в составе микробиома ассоциируются с рядом системных заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии, диабет и заболевания дыхательных путей [15–17]. В последние годы ученые все больше обращают внимание на связь между микробиомом полости рта и состоянием репродуктивного здоровья женщин. Выявлена взаимосвязь между дисбиозом микробиома полости рта и распространенностью таких состояний, как бесплодие и гестационный диабет, а также осложнениями во время беременности [5, 18]. Репродуктивное здоровье женщины подвергается влиянию микробиома полости рта через различные механизмы. Воспалительные процессы, вызванные патогенными микроорганизмами, могут приводить к системным воспалительным реакциям и влиять на функцию репродуктивной системы. Соотношение различных микроорганизмов в полости рта играет роль в микробиоцинозе влагалища, что в свою очередь может осложнять или облегчать течение таких заболеваний, как бактериальный вагиноз [19, 20].

Воздействие гормональных изменений, происходящих в организме женщины в различные периоды ее жизни, таких как детство, пубертатный период, беременность и менопауза, может также формировать уникальную композицию микробиома полости рта. В период беременности наблюдаются значительные изменения в уровне половых гормонов, что приводит к изменению состава микробиома. Эти изменения могут predispose к некоторым стоматологическим заболеваниям, таким как гингивит, что в свою очередь влияет на репродуктивные результаты [21–23]. Процесс старения также отражается на составе микробиома полости рта. Менопауза и связанные с ней гормональные изменения могут оказать влияние на состояние зубов и десен, а микробиом может реагировать на эти изменения, увеличивая predisposition к различным заболеваниям [24, 25]. Эти аспекты имеют особое значение для понимания взаимосвязи между оральным здоровьем и репродуктивной функцией,

поскольку корреляции между ними открывают новые горизонты для будущих исследований и клинических рекомендаций.

Состав микробиома и его изменения в различные периоды жизни женщины

Микробиом полости рта формируется в течение жизни и подвержен изменениям в зависимости от множества факторов, включая возраст, диету, этапы гормональных изменений и влияние окружающей среды. На начальных этапах жизни микробиом орофарингеальной области приобретает в основном от матери. Во время прохождения через естественные родовые пути новорожденный обсеменяется влагалищной микрофлорой, а также через контакт с кожей и слизистыми оболочками матери. На этом этапе ключевую роль играют лакто- и бифидобактерии, которые способствуют формированию здорового иммунитета и защищают от инфекций [26].

В зрелом возрасте состав микробиома полости рта становится более разнообразным. Такие бактерии, как *Streptococcus*, *Actinomyces* и *Fusobacterium*, становятся доминирующими. Они не только участвуют в пищеварении и обмене веществ, но и играют важную роль в поддержании местного иммунного ответа. Важно отметить, что в этом периоде жизни женщины прием ряда лекарственных препаратов, например комбинированных оральных контрацептивов, средств для экстренной контрацепции и других, может привести к временным или длительным изменениям в составе орального и вагинального микробиомов [12, 14, 27].

Организм женщины во время менструального цикла, беременности, лактации и менопаузы подвержен гормональным изменениям, которые могут влиять на pH и состав слюны, что в свою очередь меняет соотношение между разными группами микроорганизмов [28]. Влияние менструации на микробиом полости рта изучалось в ограниченном количестве исследований. U. Balan et al. показали, что 43 % женщин испытывают некоторые симптомы со стороны полости рта во время менструального цикла [29]. Установлено увеличение содержания воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α , в слюне перед менструацией [30, 31]. Е.Е. Machtei et al. обнаружили, что десневой индекс значительно больше во время овуляции и перед менструацией, хотя средние показатели зубного налета одинаковы в течение всего менструального цикла [32]. Представленные выше работы указывают на то, что микробиом полости рта меняется в соответствии с менструальным циклом.

Беременность представляет собой период, когда микробиом полости рта подвергается особенно глубоким изменениям. Известно, что здоровье полости рта напрямую связано с показателями беременности, такими как вес ребенка при рождении и риск преждевременных родов. Изменения гормонального фона приводят к увеличению уровня нейтрофилов и дефициту некоторых защитных механизмов, что создает условия для роста патогенной флоры. Это подчеркивает важность поддержания баланса микробиома во время беременности и регулярного посещения стоматолога для профилактических осмотров [21–23].

После наступления менопаузы у женщин отмечаются изменения не только в гормональной системе, но и в состоянии десен и зубов, что также связано с изменениями в микробиоме, которые могут в дальнейшем вызывать или усугублять у менопаузальных женщин различные инфекции и воспалительные процессы. В этот период женщины чаще подвержены различным стоматологическим заболеваниям, вызванным изменениями в составе микрофлоры, что может негативно сказываться на общем уровне здоровья и качестве их жизни [19, 24, 25].

Влияние микробиома полости рта на репродуктивное здоровье

Микробиом полости рта начинает формироваться сразу после рождения и в течение жизни претерпевает значительные изменения, обусловленные индивидуальными особенностями организма, питанием, гигиеной, окружением и различными факторами, связанными с образом жизни. Для женщин микробиом полости рта оказывается особенно важным, поскольку он может непосредственно влиять на репродуктивное здоровье, включая такие аспекты, как фертильность, течение беременности и здоровье новорожденного [5, 21, 22]. Персистирующие инфекции дентальной и пародонтальной ткани, связанные с дисбиозом микробиома, могут быть ассоциированы с синдромом поликистозных яичников, а также с другими нейроэндокринными синдромами в гинекологии и эндокринопатиями, тем самым отрицательно сказываясь на репродуктивной функции и приводя к бесплодию. Важным аспектом является то, что несмотря на уникальность микробиома каждого человека, выявлены устойчивые маркеры дисбиоза, инициирующие воспалительные процессы, которые способны негативно влиять на гормональный баланс [10–12].

Половые гормоны (эстрогены и прогестерон) могут изменять состав микробиома, возникает замкнутый круг, где гормональный дисбаланс и микробиом взаимно влияют друг на друга. Модификация

уровня эстрогенов сопровождается изменением состава микробиома, тем самым влияя на репродуктивные функции. Исследования указывают на возможную связь между состояниями микробиома полости рта и состоянием слизистой оболочки половых органов, где патогенные микроорганизмы способны вызывать различные заболевания, такие как бактериальный вагиноз и инфекции, передающиеся половым путем [31, 32].

Поддержание здоровья полости рта и микробиома может также сказаться на успешности беременности. Наличие хронических инфекций в полости рта, таких как пародонтит, связано с увеличением риска преэклампсии, преждевременных родов и низкой массы тела при рождении. Воспалительные агенты, высвобождающиеся при инфекциях в полости рта, могут достигать плаценты и вызывать внутриутробное инфицирование у плода и развитие многоводия. Некоторые исследования показывают, что женщины, страдающие от заболеваний пародонта, имеют более высокий риск осложнений в период гестации, что подчеркивает важность профилактики и лечения стоматологических заболеваний у женщин, планирующих беременность [4, 5, 21].

Роль орального микробиома во время беременности

Изменения в микробиоме полости рта при нормально протекающей беременности обусловлены комплексом физиологических и гормональных трансформаций. Главным образом это связано с изменениями гормонального фона и иммунной системы, которые необходимы для нормального развития плода и успешного родоразрешения. Модификации микробиома затрагивают все органы и системы организма беременной женщины, в частности толстый кишечник, влагалище и ротовую полость [21–23].

Различия в составе микробиома ротовой полости у беременных женщин и вне беременности описаны в ряде научных исследований, основанных на принципах доказательной медицины [23, 33]. N. Fujiwara et al. показали, что количество микроорганизмов, выявленных в образцах слюны беременных японок, значительно больше, чем у небеременных [23]. Отмечалось преобладание *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococci*, *Staphylococci* и грибов рода *Candida* у беременных женщин на ранних сроках гестации [23], количество *Prevotella intermedia* и *Fusobacterium nucleatum* в обеих группах было одинаковым [23, 33].

В последнее время с развитием технологий секвенирования нового поколения при изучении

микробиома полости рта во время беременности для получения более полной картины регулярно используются 16 методов метагеномики [20, 34]. С их помощью показано, что в микробном составе поддесневого налета и слюны во время беременности преобладают представители типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, роды *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Veillonella* и *Terrahaemophilus* наиболее распространены в поддесневом налете, а в слюне доминируют представители родов *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Neisseria* и *Terrahaemophilus* [34]. W. Lin et al. показали, что индекс разнообразия микробиома слюнных желез по Шеннону у беременных значительно выше, чем у небеременных [35]. Интересный факт выявлен в исследовании P. Balan et al.: во время здоровой беременности микробиом полости рта представлен большим количеством патогенных таксонов, чем вне беременности, несмотря на схожие показатели индекса десен и зубного налета [34].

Гиперпрогестеронемия во время беременности способствует увеличению проницаемости сосудов и ангиогенезу, увеличивает частоту воспалительных заболеваний в деснах и приводит к повышенным уровням микробной нагрузки [36–38]. Гормональные изменения у беременных способствуют росту численности определенных грамотрицательных анаэробных бактерий в полости рта, в частности, *P. intermedia* [37], *Campylobacter rectus* и *Prevotella nigrescens* [39, 40]. Анализ микрофлоры при помощи методов секвенирования 16S рРНК позволил выявить преобладание таких микроорганизмов, как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus epidermidis* и грибов рода *Candida* [21, 37]. Данный аспект диктует необходимость повышенного внимания к состоянию здоровья полости рта у беременных и проведения обязательных программ профилактического стоматологического осмотра, которые регламентированы действующими нормативно-правовыми актами [41, 42].

Выявлены четкие изменения микробиома полости рта, связанные с физиологическим состоянием, по триместрам беременности; так, в первом триместре отмечается максимальное увеличение общего количества жизнеспособных микроорганизмов [21]. Это свидетельствует о том, что изменения гормонального фона и иммунного статуса беременной женщины важны для формирования микробиома ротовой полости. Анаэробные бактерии, среди которых преобладают лактобактерии, играют ключевую роль в формировании орального микробиома во время беременности [22, 26]. К этому могут приводить изменения вкусовых предпочтений женщины, диета и особенности

обмена веществ в этот период [43, 44], что подчеркивает важность понимания роли микробиома полости рта во время беременности, поскольку здоровая микробная флора может способствовать нормальному развитию плода и снижению риска осложнений как в процессе беременности, так и в постнатальном периоде [4, 45, 46].

Значительное внимание следует уделить связи между состоянием психоэмоционального фона и составом микробиома. Стресс и тревожность, часто возникающие у будущих матерей, могут приводить к изменениям в ротовом микробиоме, что в свою очередь способствует развитию таких стоматологических заболеваний, как кариес и гингивит [38, 46]. Специфическая проблема в период беременности – это повышение уровня воспалительных маркеров, которое может быть связано с изменениями в микробиоме. Некоторые исследования показывают, что дисбактериоз может привести к системному воспалению, оказывая негативное влияние на течение беременности, повышая риск возникновения осложнений, таких как преэклампсия [4, 5, 46]. Нарушения в микробиоме полости рта также могут вызывать негативные изменения в микробиоме кишечника, что повышает частоту запоров и расстройств пищеварения во время беременности [45]. Нежелательные изменения в микробиоме могут влиять на состав грудного молока, что отрицательно сказывается на формировании иммунной системы новорожденного. Микрофлора ротовой полости матери опосредует передачу некоторых полезных микроорганизмов, которые важны для формирования микробиома новорожденного [18, 26].

Микробиом во время менопаузы

Менопауза представляет собой длительный период в жизни женщины, характеризующийся завершением репродуктивного периода, физиологической инволюцией органов и систем и снижением выработки половых стероидов. Эти изменения оказывают влияние на разнообразие и состав микробиома полости рта. Уменьшение секреции слюны может способствовать нарушению микробного равновесия, что часто приводит к увеличению численности патогенных микроорганизмов в полости рта. Уменьшение слюноотделения снижает естественную защиту полости рта, позволяя патогенным бактериям, таким как *Streptococcus mutans* и *Porphyromonas gingivalis*, более активно развиваться. Эти бактерии могут вызывать заболевания десен и кариес, повышая риск развития воспалительных процессов [24, 25].

Изменения в микробиоме могут быть связаны с более высоким уровнем системного воспаления у женщин в менопаузе. Воспалительные

процессы, возникающие вследствие дисбаланса микробиоты, влияют на общее состояние здоровья, включая повышение частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы, остеопороза и метаболических нарушений [20, 24, 25]. Непосредственная связь между состоянием микробиома полости рта и обострением системных заболеваний может быть объяснена тем, что микроорганизмы из полости рта, попадая в кровоток, вызывают хронические воспалительные процессы в организме.

Атрофические изменения во влагалище, изменения состава влагалищной микрофлоры могут быть взаимосвязаны с состоянием микробиома полости рта. Повышение pH во влагалище и уменьшение лактофлоры приводят к увеличению риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта [20, 24]. В свою очередь изменения в микробиоте полости рта могут усугублять локальные воспалительные условия с влиянием на половые органы женщины.

Снижение уровня эстрогенов в постменопаузе способствует не только изменению орального и вагинального микробиома, но и развитию постменопаузального остеопороза и, как следствие, остеопоротических переломов. Обе эти проблемы имеют много общего: как микробиом, так и состояние костной ткани могут быть косвенно связаны, причем изменения в одном могут приводить к последствиям в другом [48]. Своевременное назначение менопаузальной гормональной терапии гинекологом, регулярные профилактические осмотры у стоматолога способствуют поддержанию нормоценоза полости рта у менопаузальных женщин и предотвращению развития серьезных заболеваний. Применение пробиотиков и регламентированное использование антибактериальных средств могут способствовать восстановлению микробиома, позволяя снизить уровень воспалительных процессов и улучшить общее состояние здоровья. Бесспорно, диета также играет ключевую роль в поддержании здорового микробиома. Употребление продуктов, богатых пробиотиками, таких как ферментированные продукты, и клетчатки помогает улучшить состояние микробной флоры [24, 48]. Образ жизни женщины в этот период также сказывается на состоянии микробиома полости рта. Регулярная физическая активность, адекватный уровень стресса и отказ от вредных привычек способствуют улучшению как общего состояния здоровья, так и состава микробиома в менопаузе [25].

Перспективы исследований микробиома

Изучение микробиома полости рта открывает новые горизонты в области медицины и гинекологии. Данные о взаимосвязи между состоянием микробиома и репродуктивным здоровьем женщины поднимают важные вопросы о его роли в патогенезе множества заболеваний. Исследования показывают, что состав микробиома может воздействовать на уровень гормонов, а также на процессы воспаления, которые в свою очередь влияют на фертильность и течение беременности [3, 7, 11, 23]. Важно отметить, что микробиом полости рта является динамичной экосистемой, которая может изменяться под воздействием различных факторов, включая диету, образ жизни, стресс и использование антибиотиков [13, 14].

Тенденции к персонализированной медицине в будущем должны основываться на анализе микробиома конкретной женщины, что позволит разработать стратегии профилактики заболеваний и индивидуальные подходы к лечению. Исследования показывают, что определенные штаммы полезных бактерий могут положительно влиять на репродуктивные функции, поддерживая баланс между патогенами и полезными микроорганизмами [3, 9].

Новые технологии, такие как метагеномное секвенирование, широко используются для определения состава микробиома и выявления новых его компонентов. Это позволит глубже понять, как различные факторы окружающей среды, такие как загрязнение, могут влиять на микробиом и, соответственно, на здоровье женщины в целом. Эксперименты с использованием лабораторных моделей также помогут изучить влияние различных штаммов микробов на репродуктивные процессы, что позволит создавать инновационные терапевтические подходы. Еще одним многообещающим направлением является исследование связи между микробиомом ротовой полости и аутоиммунными заболеваниями или нарушениями иммунного ответа. Учитывая, что от здоровья полости рта зависит общее состояние организма, изучение таких взаимосвязей может привести к новым методам профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний у женщин и тем самым в дальнейшем оказать положительное воздействие на их репродуктивное здоровье. Не менее важным является и влияние образа жизни и привычек на микробиом. Образовательные программы для женщин, содержащие рекомендации по поддержанию здорового микробиома, должны стать важной частью профилактических мероприятий.

Важно подчеркнуть, что исследования микробиома создают потенциал для формирования трансплантатов, содержащих полезные микро-

организмы, – перспективного способа коррекции микробиотических нарушений. Подобные технологии могут развиваться в направлении создания пробиотических и пребиотических терапий, совместимых с репродуктивным здоровьем. Применение таких терапий на практике требует дальнейшего изучения, чтобы обеспечить безопасность и эффективность. В значительной степени будущее исследований в области микробиома полости рта зависит от междисциплинарного подхода. Вовлечение специалистов разных специальностей, от стоматологов до гинекологов, позволит создать целостное понимание проблемы и разработать комплексы профилактических мероприятий с учетом потребностей женщины, ее возраста, гормонального статуса и коморбидной патологии.

Заключение

Микробиом полости рта представляет собой сложную экосистему, состоящую из множества микроорганизмов, которые взаимодействуют друг с другом и с макроорганизмом. Эти взаимодействия могут оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на здоровье женщины и ее репродуктивную функцию. Изучение состава микробиома и его изменений в различные периоды жизни женщины позволяет лучше понять, как эти изменения могут влиять на общее состояние здоровья. Во время беременности состав оральной микробиоты претерпевает изменения, что, вероятно, связано с адаптацией организма к новым условиям «мать–плод». Однако нарушение баланса микробиома приводит к различным заболеваниям, включая инфекции, воспалительные процессы и даже осложнения во время беременности. Важным аспектом является то, что микробиом полости рта влияет не только на здоровье полости рта, но и на репродуктивную систему в целом. Определенные виды микроорганизмов связаны с повышенным риском развития гинекологических заболеваний, таких как бактериальный вагиноз и другие инфекции, которые могут негативно сказываться на фертильности.

Гормональные изменения, происходящие в менопаузе, приводят к изменению состава оральной микробиоты, что, в свою очередь, может увеличивать частоту развития различных заболеваний, включая остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению микробиома и его влияния на здоровье женщин в различные периоды жизни. Необходимо отметить, что исследования в области микробиома полости рта и его влияния на репродуктивное здоровье женщин

находятся на начальной стадии, и многие аспекты еще требуют дальнейшего изучения. Важно продолжать исследования, направленные на выявление конкретных видов микроорганизмов, которые влияют на репродуктивное здоровье, а также на механизмы, через которые эти микроорганизмы взаимодействуют с организмом женщины. Это может открыть новые горизонты для разработки методов диагностики и лечения, а также для создания рекомендаций по поддержанию здоровья полости рта и репродуктивной системы.

В заключение можно сказать, что микробиом полости рта является важным фактором, влияющим на репродуктивное здоровье женщин. Понимание его роли и механизмов взаимодействия с организмом может значительно улучшить качество жизни женщин и снизить риски, связанные с различными заболеваниями. Поэтому дальнейшие исследования в этой области являются не только актуальными, но и необходимыми для формирования более целостного взгляда на здоровье женщин в целом.

Список литературы / References

1. Aggarwal N., Kitano S., Puah G.R.Y., Kittelmann S., Hwang I.Y., Chang M.W. Microbiome and human health: current understanding, engineering, and enabling technologies. *Chem. Rev.* 2023;123(1):31–72. doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00431
2. Степанова Т.Ю., Тимофеева А.В. Микробиом ротовой полости человека. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2016;(5):308–308.
- Stepanova T.Yu., Timofeeva A.V. Oral human microbiome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5):308–308. [In Russian].
3. Human Oral Microbiome Database. Available at: <https://www.homd.org>
4. Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С., Ли Н.В. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. *Доктор.Ру.* 2021;20(1):21–25. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25
- Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S., Li N.V. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *Doktor. Ru = Doctor.Ru.* 2021;20(1):21–25. [In Russian]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25
5. Усова А.В., Мухамедшина В.Р., Усова А.В., Соколов В.С., Кучеренко С.Г. Влияние стоматологического здоровья на исходы беременности: роль пародонтита в преждевременных родах. *Международ. научно-исслед. ж.* 2024;(11):46. doi: 10.60797/IRJ.2024.149.24
- Usova A.V., Mukhamedshina V.R., Usova A.V., Sokolov V.S., Kucherenko S.G. Influence of dental health on pregnancy outcomes: the role of periodontal disease in preterm labour. *Mezhdunarodnyy nauchno-*

issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal. 2024;(11):46. [In Russian]. doi: 10.60797/IRJ.2024.149.24

6. Побожьева Л.В., Копецкий И.С. Роль биопленки в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта и способы ее устранения. *Лечеб. дело*. 2012;(2):9–13.

Pobozh'eva L.V., Kopeckiy I.S. Role of biofilm in pathogenesis of inflammatory oral diseases and methods of its elimination. *Lechebnoye delo = Medical Care*. 2012;(2):9–13. [In Russian].

7. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol. Res.* 2013;69(1):137–143. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006

8. Genco R.J., Grossi S.G., Ho A., Nishimura F., Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J. Periodontol.* 2005;76(11 Suppl):2075–2084. doi: 10.1902/jop.2005.76.11-S.2075

9. Freestone P.P. Communication between bacteria and their hosts. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:361073. doi: 10.1155/2013/361073

10. Freestone P.P., Sandrini S.M., Haigh R.D., Lyte M. Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection. *Trends Microbiol.* 2008;16(2):55–64. doi: 10.1016/j.tim.2007.11.005

11. Lyte M. Microbial endocrinology. Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut. Microbes*. 2014;5(3):381–389. doi: 10.4161/gmic.28682

12. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior. *PLoS Pathog.* 2013;9(11):1–3. doi: 10.1371/journal.ppat.1003726

13. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. *ПМЖ*. 2018;26(2-2):96–99.

Usenko D.V. Antibiotic-induced changes in the microbiome of the gastrointestinal tract and their correction. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2018; 26(2-2):96–99. [In Russian].

14. Немсверидзе Я.Э., Дербина Л.Р., Воронина Н.А., Дербин К.Д. Влияние антибиотиков, применяемых при лечении урологических инфекционных заболеваниях на состояние микробиома полости рта. *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ»*. 2022;(2):338–339.

Nemtsveridze Ja.Je., Derbina L.R., Voronina N.A., Derbin K.D. The effect of antibiotics used in the treatment of urological infectious diseases on the state of the oral microbiome. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Physician and Health*. 2022;(2):338–339. [In Russian].

15. Scannapieco F.A. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J. Periodontol.* 1999;70(7):793–802. doi: 10.1902/jop.1999.70.7.793

16. Seymour G.J., Ford P.J., Cullinan M.P., Leishman S., Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007;13(Suppl 4):3–10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01798.x

17. Катола В.М., Комогорцева В.Е. Роль орального микробиома в развитии воспаления и соматической патологии. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2018;(68):117–121. doi: 10.12737/article_5b1a069e8a9318.69578013

Katola V.M., Komogortseva V.E. The role of the oral microbiome in the development of inflammation and somatic pathology. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;(68):117–121. [In Russian]. doi: 10.12737/article_5b1a069e8a9318.69578013

18. Салимов О.Р., Рихсиева Д.У. Изменение микрофлоры полости рта у женщин в период лактации. *Integrative Dentistry and Maxillofacial Surgery*. 2022;1(2):210–213. doi: 10.57231/j.idmfs.2022.1.2.034

Salimov O.R., Rikhsieva D.U. Changes in the microflora of the oral cavity in women during lactation. *Integrative Dentistry and Maxillofacial Surgery*. 2022;1(2):210–213. [In Russian]. doi: 10.57231/j.idmfs.2022.1.2.034

19. Thomas C., Minty M., Vinel A., Canceill T., Loubières P., Burcelin R., Kaddech M., Blasco-Baque V., Laurencin-Dalicieux S. Oral microbiota: a major player in the diagnosis of systemic diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1376. doi: 10.3390/diagnostics11081376

20. Гажва С.И., Ибрагимова Ю.Ш., Гажва Ю.В., Рябова В.М., Тетерин А.И., Яковлев Д.Н., Калинин К.И., Краснокутская Н.С. Технологии ранней диагностики патологических процессов слизистой оболочки рта. *Стоматология*. 2021;100(6-2):37–42. doi: 10.17116/stomat202110006237

Gazhva S.I., Ibragimova Yu.Sh., Gazhva Yu.V., Ryabova V.M., Teterin A.I., Yakovlev D.N., Kalinkin K.I., Krasnokutskaya N.S. Technologies for early diagnosis of oral mucosal diseases. *Stomatologiya = Stomatology*. 2021;100(6-2):37–42. [In Russian]. doi: 10.17116/stomat202110006237

21. Разумова С.Н., Мороз А.Ф. Микрофлора полости рта у беременных женщин с физиологическим и осложненным течением беременности. *Вестн. РУДН. Сер. Мед.* 2002;(1):73–78.

Razumova S.N., Moroz A.F. Microflora of oral cavity in women with normal and complicated pregnancy. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2002;(1):73–78. [In Russian].

22. Neuman H., Koren O. The pregnancy microbiome. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2017;88:1–9. doi: 10.1159/000455207

23. Saadaoui M., Singh P., Al Khodor S. Oral microbiome and pregnancy: A bidirectional relationship.

- J. Reprod. Immunol.* 2021;145:103293. doi: 10.1016/j.jri.2021.103293
24. Гажва С.И., Ибрагимова Ю.Ш., Соловьева И.В., Рябова В.М., Белова И.В., Точилина А.Г., Айвазян В.В., Княшук Е.А. Комплексная реабилитация пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с коморбидной патологией. *Международ. научно-исслед. ж.* 2023;(5):41. doi: 10.23670/IRJ.2023.131.54
- Gazhva S.I., Ibragimova Yu.Sh., Solovieva I.V., Ryabova V.M., Belova I.V., Tochilina A.G., Aivazyana V.V., Knyashchuk E.A. Comprehensive rehabilitation of patients with chronic generalized periodontitis associated with comorbid pathology. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2023;(5):41. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2023.131.54
25. Biagi E., Candela M., Turrone S., Garagnani P., Franceschi C., Brigidi P. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol. Res.* 2013;69(1):11–20. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.005
26. Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O. Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. *Front. Microbiol.* 2016;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031
27. Габидуллина Р.И., Багирли Р.Р., Шарапова А.М., Галимьянова Э.И. Эффекты комбинированной оральной контрацепции на микробиоту влагалища. *Практ. мед.* 2018;(6):106–110. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-106-110
- Gabidullina R.I., Bagirli R.R., Sharapova A.M., Galimyanova E.I. Effects of combined oral contraceptives on vaginal microbiota. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2018;(6):106–110. [In Russian]. doi: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-106-110
28. Yamazaki A., Ogura K., Minami K., Ogai K., Horiguchi T., Okamoto S., Mukai K. Oral microbiome changes associated with the menstrual cycle in healthy young adult females. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023;13:1119602. doi: 10.3389/fcimb.2023.1119602
29. Balan U., Gonsalves N., Jose M., Girish K.L. Symptomatic changes of oral mucosa during normal hormonal turnover in healthy young menstruating female. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2012;13(2):178–181. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1117
30. Baser U., Cekici A., Tanrikulu-Kucuk S., Kantarci A., Ademoglu E., Yalcin F. Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. *J. Periodontol.* 2009;80(12):1983–1990. doi: 10.1902/jop.2009.090076
31. Khosravizamani M., Maliji G., Seyfi S., Azadmehr A., Abd Nikfarjam B., Madadi S., Jafari S. Effect of the menstrual cycle on inflammatory cytokines in the periodontium. *J. Periodontal. Res.* 2014;49(6):770–776. doi: 10.1111/jre.12161
32. Machtei E.E., Mahler D., Sanduri H., Peled M. The effect of menstrual cycle on periodontal health. *J. Periodontol.* 2004;75(3):408–412. doi: 10.1902/jop.2004.75.3.408
33. Fujiwara N., Tsuruda K., Iwamoto Y., Kato F., Odaki T., Yamane N., Hori Y., Harashima Y., Sakoda A., Tagaya A., ... Noguchi M. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *J. Invest. Clin. Dent.* 2017;8(1):e12189. doi: 10.1111/jicd.12189
34. Balan P., Chong Y.S., Umashankar S., Swarup S., Loke W.M., Lopez V., He H.G., Seneviratne C.J. Keystone species in pregnancy gingivitis: a snapshot of oral microbiome during pregnancy and postpartum. *Period. Front. Microbiol.* 2018;9:2360. doi: 10.3389/fmicb.2018.02360
35. Lin W., Jiang W., Hu X., Gao L., Ai D., Pan H., Niu C., Yuan K., Zhou X., Xu C., Huang Z. Ecological shifts of supragingival microbiota in association with pregnancy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:24. doi: 10.3389/fcimb.2018.00024
36. Massoni R.S.S., Aranha A.M.F., Matos F.Z., Guedes O.A., Borges Á.H., Miotto M., Porto A.N. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation. *Sci. Rep.* 2019;9(1):11762. doi: 10.1038/s41598-019-48288-w
37. Muramatsu Y., Takaesu Y. Oral health status related to subgingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 1994;35(3):139–151.
38. Дубровская М.В., Еремин О.В., Савина Е.А., Иващенко Ю.Ю., Минасян А.М. Факторы риска при формировании заболеваний пародонта у беременных. *Сарат. науч.-мед. ж.* 2013;9(3):383–386.
- Dubrovskaya M.V., Eremin O.V., Savina E.A., Ivashchenko Yu.Yu., Minasyan A.M. Risk factors in the formation of periodontal diseases in pregnant women. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2013;9(3):383–386. [In Russian].
39. Yokoyama M., Hinode D., Yoshioka M., Fukui M., Tanabe S., Grenier D., Ito H.O. Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. *Oral Microbiol. Immunol.* 2008;23(1):55–59. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00391.x
40. Алиев Т.Я., Зейналов Г.А. Особенности микробиологического обсеменения полости рта при физиологическом и патологическом течении беременности. *Мед. новости.* 2019;(8):63–64.
- Aliiev T.Ya., Zeynalov G.A. Features of microbiological contamination of the oral cavity during physiological and pathological pregnancy. *Meditsinskiye novosti = Medical News.* 2019;(8):63–64. [In Russian].
41. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и

гинекология»». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74840123/>

Order of the Ministry of Health of Russia dated 10.20.2020 No 1130n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of "obstetrics and gynecology"". Available at: <https://base.garant.ru/74840123/> [In Russian].

42. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Нормальная беременность». Режим доступа: clk.ru/3MG7TR

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines "Normal pregnancy". Available at: clk.ru/3MG7TR [In Russian].

43. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Боровиков И.О., Батмен С.К. Питание и нутритивная поддержка во время беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(4):233–241. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241

Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Batmen S.K. Nutrition and nutritional support during pregnancy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya* = Russian Medical Journal. Mother and Child. 2020;3(4):233–241. [In Russian]. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241

44. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. *Практ. мед.* 2017;(5):18–21.

Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Provision with vitamin D and correction of its deficit during pregnancy. *Prakticheskaya meditsina* = Practical Medicine. 2017;(5):18–21. [In Russian].

45. Табеева Г.И., Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Припутневич Т.В. Современные представления о микробиоте в гинекологии. *Акушерство и гинекол.* 2020;(2):38–44. doi: 10.18565/aig.2020.2.38-44

Tabeeva G.I., Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Pripitnevich T.V. Current views on microbiota in gynecology. *Akusherstvo i ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology. 2020;(2):38–44. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2020.2.38-44

46. Пашкова Г.С. Влияние микробиома полости рта на течение беременности. Возможности бережной коррекции дисбиозов. *Status Praesens. Гинекол., акушер., бесплод. брак.* 2018;(1):59–63.

Pashkova G.S. The influence of the oral microbiome on the course of pregnancy. Possibilities of gentle correction of dysbiosis. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak* = Status Praesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage. 2018;(1):59–63. [In Russian].

47. Erchick D.J., Khatry S.K., Agrawal N.K., Katz J., LeClerq S.C., Rai B., Reynolds M.A., Mullany L.C. Risk of preterm birth associated with maternal gingival inflammation and oral hygiene behaviours in rural Nepal: a community-based, prospective cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(8):e036515. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036515

48. Сулима А.Н., Булюк В.В., Митрофанова О.А. Постменопаузальный остеопороз. *Акушерство и гинекол.* 2023;(9):52–59. doi: 10.18565/aig.2023.103

Sulima A.N., Bulyuk V.V., Mitrofanova O.A. Postmenopausal osteoporosis. *Akusherstvo i ginekologiya* = Obstetrics and Gynecology. 2023;(9):52–59. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2023.103

Сведения об авторах:

Гажва Светлана Иосифовна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6121-7145, e-mail: stomfpkv@mail.ru

Сулима Анна Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Кучер Валерия Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0009-0005-7826-1854, e-mail: stomfpkv@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana I. Gazhva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6121-7145, e-mail: stomfpkv@mail.ru

Anna N. Sulima, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2671-6985, e-mail: gsulima@yandex.ru

Valeriya A. Kucher, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0005-7826-1854, e-mail: stomfpkv@mail.ru

Поступила в редакцию 06.02.2025

После доработки 23.02.2025

Принята к публикации 12.06.2025

Received 06.02.2025

Revision received 23.02.2025

Accepted 12.06.2025

Современное состояние диагностики возбудителей вирусных геморрагических лихорадок методом изотермической амплификации

Е.И. Кривошеина¹, К.Р. Беличенко^{1,2}, М.Ю. Карташов¹, Е.В. Чуб¹

¹ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора
630559, Новосибирская область, р/н Кольцово

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Резюме

Работа представляет собой обзор метода петлевой изотермической амплификации (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) и его применения для диагностики геморрагических лихорадок. Ее цель состояла в краткой характеристике изотермической амплификации и систематизации имеющихся данных о диагностике данным методом геморрагических лихорадок, вызываемых возбудителями, которые относятся к первой группе патогенности. В обзоре описывается принцип работы LAMP, основанный на применении цепь-вытесняющей активности ДНК-полимеразы. Подробно рассматриваются преимущества метода, такие как высокая чувствительность и специфичность, простота проведения и экономическая эффективность. Также обсуждаются различные способы детекции результатов LAMP, включая турбидиметрический метод, использование флуоресцентных красителей и иммунохроматографический анализ. Отмечается, что LAMP имеет некоторые ограничения, такие как сложность подбора праймеров и возможность ложноотрицательных результатов при наличии мутаций в геноме. Однако в целом метод представляется перспективным для быстрого обнаружения вирусов в полевых условиях. Приводится информация о разработанных диагностических тест-системах на основе LAMP для выявления РНК особо опасных вирусов, относящихся к семействам *Filoviridae* и *Arenaviridae*. Отмечается, что, несмотря на перспективность метода, на данный момент ни одна из описанных тест-систем не зарегистрирована и не производится на коммерческой основе. Заключение подчеркивает необходимость разработки и внедрения новых методов диагностики опасных вирусных инфекций для контроля эпидемиологической ситуации и разработки стратегии противоэпидемических мероприятий. LAMP рассматривается как перспективный метод для создания быстрых и экономически эффективных тестов.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка, изотермическая амплификация, LAMP, способы детекции, диагностика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Обзор выполнен в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора НОКР 1.1.12 «Разработка петлевой изотермической амплификации (LAMP) для диагностики особо опасных вирусных инфекций I–II групп патогенности».

Автор для переписки. Кривошеина Е.И., e-mail: katr962@mail.ru

Для цитирования. Кривошеина Е.И., Беличенко К.Р., Карташов М.Ю., Чуб Е.В. Современное состояние диагностики возбудителей вирусных геморрагических лихорадок методом изотермической амплификации. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):29–38. doi: 10.18699/SSMJ20250403

Current state of diagnostics of pathogens of viral hemorrhagic fevers using isothermal amplification method

E.I. Krivosheina¹, K.R. Belichenko^{1,2}, M.Yu. Kartashov¹, E.V. Chub¹

¹State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”
630559, Novosibirsk Region, Koltsovo

²Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2

Abstract

The work is an overview of the loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method and its application to diagnostics of hemorrhagic fevers. Its objective was to briefly characterize isothermal amplification and systematize the available data on diagnostics by this method of hemorrhagic fevers caused by pathogens belonging to the first pathogenicity group. The review describes the principle of LAMP operation, which is based on the use of chain-displacing activity of DNA polymerase. The advantages of the method, such as high sensitivity and specificity, simplicity of implementation and cost-effectiveness, are considered in detail. Various methods for detecting LAMP results are also discussed, including the turbidimetric method, the use of fluorescent dyes and immunochromatographic analysis. It is noted that LAMP has some limitations, such as the complexity of primer selection and the possibility of false negative results in the presence of mutations in the genome. However, in general, the method seems promising for rapid detection of viruses in the field. The review provides information on the developed diagnostic test systems based on LAMP for detecting RNA of especially dangerous viruses belonging to the Filoviridae and Arenaviridae families. It is noted that despite the promise of the method, at present none of the described test systems are registered or produced on a commercial basis. The conclusion emphasizes the need to develop and implement new methods for diagnosing dangerous viral infections to control the epidemiological situation and develop a strategy for anti-epidemic measures. LAMP is considered a promising method for creating rapid and cost-effective tests.

Key words: hemorrhagic fever, isothermal amplification, LAMP, detection methods, diagnostics.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Financing. This study was supported by the State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” as part of the state R&D task 1.1.12 “Development of loop-based isothermal amplification (LAMP) for the diagnosis of particularly dangerous viral infections of pathogenicity groups I–II”.

Correspondence author. Krivosheina E.I., e-mail: katr962@mail.ru

Citation. Krivosheina E.I., Belichenko K.R., Kartashov M. Yu., Chub E.V. Current state of diagnostics of pathogens of viral hemorrhagic fevers using isothermal amplification method. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):29–38. doi: 10.18699/SSMJ20250403

Введение

Согласно Российской классификации патогенных для человека микроорганизмов, вирусы, относящиеся к первой группе патогенности и вызывающие геморрагические лихорадки, являются представителями родов *Orthoebolavirus* и *Orthomareburgvirus* (сем. Filoviridae) и рода *Mammarenavirus* (сем. Arenaviridae) (табл. 1). Поскольку геморрагические лихорадки трудно распознать клинически, особенно на ранних стадиях, необходима своевременная лабораторная диагностика для начала специфического лечения. Лабораторные методы выявления возбудителей геморрагических лихорадок основаны на обнаружении вируса или компонентов его вириона (РНК и специфических антигенов), а также исследовании динамики титра специфических антител и проводятся с использованием вирусологических, серологических и молекулярно-генетических тестов [1].

В настоящее время доступны лабораторные и коммерческие анализы, но тестирование в основном проводится в референс-лабораториях, что задерживает начало лечения и может приводить к летальным исходам заболевания. Наиболее широко используемым вариантом амплификации нуклеиновых кислот в лабораторной диагно-

стике вирусных инфекций на сегодняшний день является ПЦР в реальном времени, в том числе с использованием обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) в случае РНК-вирусов. Тесты, основанные на ПЦР, обладают высокой чувствительностью и специфичностью, а также экономической эффективностью. Однако в последние годы изотермические методы амплификации нуклеиновых кислот постепенно становятся не менее важным диагностическим инструментом. За счет отсутствия необходимости обеспечения сложных температурных режимов при проведении реакции становится возможным использовать более простое и доступное оборудование, что делает изотермические методы привлекательными для создания быстрых диагностических тестов.

Цель обзора – краткая характеристика петлевой изотермической амплификации (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) и систематизация имеющихся данных о диагностике данным методом геморрагических лихорадок, вызываемых возбудителями, которые относятся к первой группе патогенности.

Характеристика метода

LAMP основана на применении ДНК-полимеразы с цепь-вытесняющей активностью.

Таблица 1. Перечень видов вирусов, относящихся к I группе патогенности

Table 1. List of types of viruses belonging to pathogenicity group I

Род	Вид	Сокращенное название, используемое в данной статье
<i>Orthoebolavirus</i>	<i>Orthoebolavirus bombaliense</i>	EBOV
	<i>Orthoebolavirus bundibugyoense</i>	
	<i>Orthoebolavirus restonense</i>	
	<i>Orthoebolavirus sudanense</i>	
	<i>Orthoebolavirus taiense</i>	
	<i>Orthoebolavirus zairense</i>	
<i>Orthomarburgvirus</i>	<i>Orthomarburgvirus marburgense</i>	MARV
<i>Mammarenavirus</i>	<i>Mammarenavirus guanaritoense</i>	GTOV
	<i>Mammarenavirus lassaense</i>	LASV
	<i>Mammarenavirus juninense</i>	JUNV
	<i>Mammarenavirus machupoense</i>	MACH

Примечание. Данные о таксономии взяты из <https://ictv.global/taxonomy>.

Впервые данный метод описан в 2000 г. T. Notomi et al. [2]. Для постановки реакции требуется минимум четыре праймера: два внешних (“forward outer primer” и “backward outer primer”, F3 и B3 соответственно) и два внутренних (“forward inner primer” и “backward inner primer”, FIP и BIP соответственно). Все стадии реакции протекают при оптимальной температуре 60–65 °C. В реакции применяется Bst-полимераза, представляющая собой ДНК-полимеразу I, выделенную из термофильной бактерии *Geobacillus stearothermophilus*. Она устойчива к ингибиторам, обладает сильной цепь-вытесняющей активностью и способна синтезировать длинные участки цепи. Применяются и другие термостабильные полимеразы с улучшенными характеристиками: Bst 2.0 (NEB, Великобритания), Bst 3.0 (NEB, Великобритания), OmniAmp (Lucigen, США) [3].

Праймер FIP гибридизуется с целевой кДНК и иницирует синтез комплементарной цепи (рисунок, а). Внешний праймер F3 приводит к замещению цепи FIP новой цепью ДНК-полимеразы (рисунок, б). Освободившаяся одноцепочечная ДНК служит матрицей для обратных праймеров: синтеза цепи BIP и замещающей цепи B3 (рисунок, в). Одноцепочечные ДНК в результате формируют шпильчатые структуры из-за комплементарности 5'- и 3'-концов участков F1 и B1 к последовательностям F1c и B1c соответственно, следующим после праймеров (рисунок, г). Такие “стволовые шпильки” служат основой для нециклической амплификации целевого фрагмента, образующей конкатемеры. Таким образом, LAMP обладает высокой чувствительностью и меньше чем за час приводит к накоплению около 10⁹ ко-

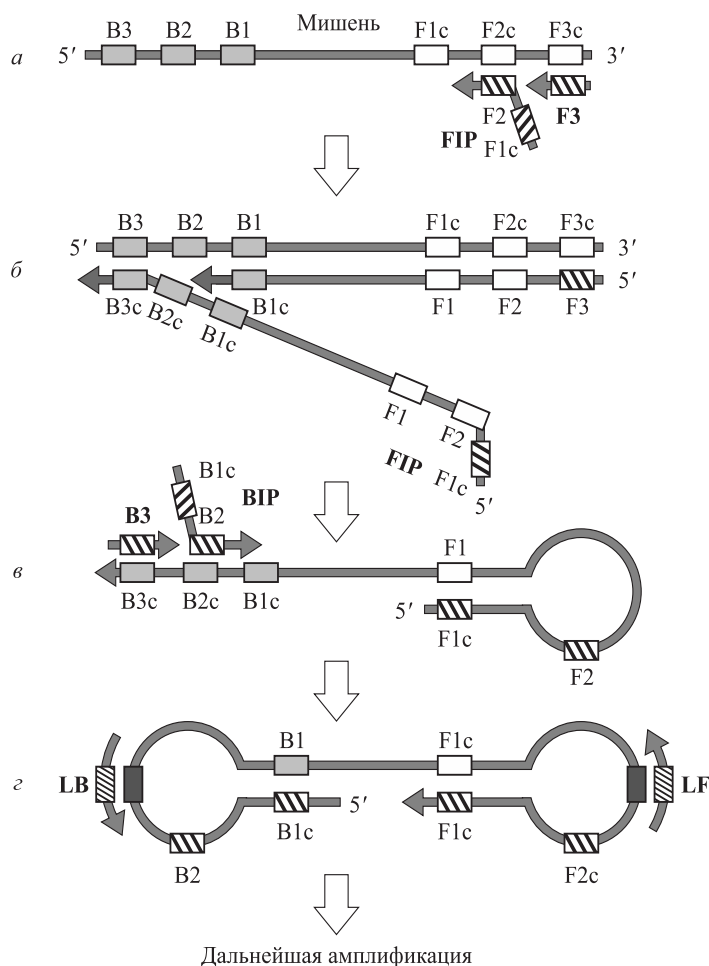
пий ДНК [2]. Использование четырех праймеров, комплементарных шести различным последовательностям ДНК, обуславливает высокую специфичность метода.

В настоящее время применяют модификацию метода с использованием шести праймеров, комплементарных восьми участкам ДНК [5, 6]. В реакцию добавляются два дополнительных «петлевых» праймера, прямой (LF) комплементарен участку между последовательностями F1c и F2c, обратный (LB) – участку между последовательностями B1c и B2c. Данная модификация позволяет детектировать результаты меньше чем за 30 минут после начала реакции.

Способы детекции результатов

Основным преимуществом LAMP является возможность применения простых методов для обнаружения продуктов реакции. Классический анализ ампликонов «по конечной точке» основан на проведении электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле. Конкатемеры различной длины образуют полосы, формируя характерную «лестницу» на электрофореграмме. При постановке электрофореза тратится много времени на приготовление геля, а также увеличивается риск контаминации продуктами амплификации, что приводит к необходимости поиска более удобных методов. Для LAMP применяется колориметрическая детекция с использованием флуоресцентных красителей, флуоресценция в реальном времени, турбидиметрический метод, иммунохроматографический анализ [7].

Анализ в режиме реального времени требует дорогостоящих флуоресцентных зондов для



Общая схема метода LAMP [4]

General principle of loop-mediated isothermal amplification [4]

цировать, его свечение усиливается ионами магния. Изменение цвета реакционной смеси от оранжевого к желтому можно заметить невооруженным глазом, что значительно упрощает анализ. К другим широко используемым индикаторам относятся гидроксинафтоловый синий [12–15] и эриохром черный Т [16, 17]. Первый приводит к изменению окраски раствора от темно-синего к голубому, второй – от фиолетового к синему. Также существуют pH-чувствительные индикаторы, способные реагировать на изменение концентраций катионов водорода в ходе амплификации. К таким красителям относятся феноловый красный, креоловый красный и нейтральный красный [10].

Различные интеркалирующие красители используются для обнаружения продукта LAMP как в режиме реального времени, так и по конечной точке [18]. Они способны внедряться в двухцепочечные участки нуклеиновых кислот, вызывая сильный флуоресцентный сигнал. Интеркалирующий краситель SYBR Green I является специфическим красителем для двухцепочечной ДНК, но его можно использовать и для визуализации одноцепочечной ДНК, а также РНК, но со значительно меньшей эффективностью. Он способен изменять окраску от оранжевой к желто-зеленой в случае положительной пробы, также возможна детекция свечения в ультрафиолете. Данный краситель активно применяется в исследованиях [19–21], однако он является сильным ингибитором ДНК-полимеразы. В реакции LAMP используют и другие интеркалирующие красители: EvaGreen, PicoGreen, SYTO-9 [15], SYTO-81, йодид пропидия [22], берберин [23].

специфичности реакции, поэтому разрабатываются и другие, более простые и экономически выгодные количественные методы. Для LAMP был специально разработан турбидиметрический метод [8]: в ходе амплификации из нуклеозидтрифосфатов высвобождается пирофосфат, который способен связываться с ионами магния из буфера и осажаться ($Mg_2P_2O_7$) [9], количество осадка пропорционально количеству синтезированной ДНК. При помощи турбидиметра возможно измерение оптической плотности реакционной смеси в режиме реального времени без риска контаминации.

Использование флуоресцентных красителей повышает чувствительность детекции и ускоряет процесс анализа результатов [10]. В 2008 г. предложен метод визуализации продуктов реакции при помощи металлоиндикатора кальцеина [11]. Ионы марганца способны гасить флуоресцентный сигнал кальцеина, формируя с ним комплексы, при добавлении их в реакционную смесь, та приобретает оранжевый цвет. В ходе амплификации ионы марганца комплекса и магния из буфера конкурируют за образующийся пирофосфат. Свободный от марганца кальцеин начинает флуорес-

В диагностических тестах применяют иммунохроматографический анализ [22]. Меченные биотином и изотиоцианатом флуоресцеина праймеры после амплификации дают модифицированные продукты с метками. Полученные ампликоны наносят на тест-полоску, они связываются с антителами к флуоресцеину, которые расположены на поверхности наночастиц коллоидного золота. По принципу тонкослойной хроматографии комплекс ампликона, антител и наночастиц золота движется вдоль тест-полоски, достигая участка, содержащего авидин (биотин-связыва-

ющий белок), и образуется цветная линия. При отрицательном результате наночастицы проходят до участка, содержащего вторичные антитела, где происходит их связывание с образованием контрольной линии. Данный метод легок в использовании, удобен и экономически доступен [10], а также допускает применение различных антител и меток для мультиплексного анализа.

Однако большинство методов детекции не позволяет отличить специфическую амплификацию от неспецифической. В работе L. Schneider et al. [24] для решения данной проблемы разработана математическая модель для прогнозирования полосовых схем LAMP-продуктов в гель-электрофорезе в зависимости от заданных условий реакции. Для построения модели использовали данные об оценке структур ампликонов с помощью электрофореза на микрочипах.

Ограничения метода

Высокая специфичность, скорость наработки ампликонов и быстрые методы детекции отличают LAMP от ПЦР. Несмотря на множество преимуществ, данный метод имеет свои недостатки. Главная сложность состоит в подборе праймеров, они должны узнавать от 6 до 8 (в случае использования петлевых праймеров) участков целевой ДНК. Необходимо учитывать не только температуру плавления, концентрацию, размер, но и расстояния между сайтами их связывания. Кроме того, большое количество применяемых в реакции праймеров увеличивает вероятность их взаимодействия друг с другом [7]. Программы и онлайн-ресурсы для конструирования LAMP-праймеров, такие как PrimerExplorer, NEB LAMP Primer Design Tool, LAVA, GLAPD, LAMPPrimer iQ, MorphoCatcher, FastPCR и STITCHER, описаны в обзоре К.Г. Птицына и соавт. [25]. Тем не менее существующие программы для набора LAMP-праймеров не всегда способны предусмотреть все факторы, что требует дополнительной эмпирической оптимизации [26]. В результате этого процесс дизайна праймеров получается долгим и трудоемким. Высокая специфичность также может приводить к ложноотрицательным результатам в случае мутаций в геноме. В работе [27] проводилось исследование влияний одной и нескольких нуклеотидных мутаций на протекание реакции изотермической амплификации. В результате некоторые мутации препятствовали связыванию праймеров и снижали скорость амплификации. Особенно оказались критичны мутации в области 3'-конца праймера F3.

Чувствительность метода LAMP, как правило, ниже, чем метода ПЦР, а предел обнаружения (копий/мл) сильно варьирует от выбора способа

детекции. В недавних разработках метода LAMP для быстрого и визуального обнаружения вируса оспы обезьян он показал предел обнаружения 2×10^4 копий/мл, что превысило чувствительность ПЦР-детекции электрофорезом на два порядка [28]. Несмотря на это, многие тест-системы на основе LAMP уступают современным методам ПЦР в чувствительности (например, в 2 раза – ПЦР в реальном времени с использованием зондов [29] и с проведением обратной транскрипции [30], в 10 раз – цифровой капельной ПЦР [31]).

Сравнение чувствительности некоторых методов визуализации LAMP, включая барберин, представлено в статье J. Fischbach et al. [32]. Авторы утверждают, что чувствительность детекции по конечной точке при использовании гидроксинафтолового синего сравнима с таковой при использовании кальцеина, а при детекции в реальном времени с интеркалирующими красителями SYBR Green I и EvaGreen – с чувствительностью барберина. Однако при использовании барберина при детекции «невооруженным взглядом», без флуориметра, достаточно сложно интерпретировать результаты.

Метод мониторинга в реальном времени на основе флуоресценции (интеркалирующие красители, зонды) отличается более высокой чувствительностью и скоростью реакции, чем турбидиметрия [7]. При обнаружении вируса оспы обезьян (MPXV) методом LAMP [28] турбидиметрический анализ показал сравнимую чувствительность детекции в реальном времени с визуализацией результата реакции амплификации кальцеином. Для быстрого обнаружения вируса ZEBOV (*Orthoebolavirus zairense*) проводилось сравнение LAMP с разными способами детекции [33]: в реальном времени с интеркалирующим красителем SYBR Safe, в реальном времени с зондом и по конечной точке с изменением цвета, с использованием набора реагентов WarmStart LAMP (NEB, Великобритания). Детекция в реальном времени показала одинаковый предел обнаружения – 4×10^4 копий/мл, в то время как колориметрическая детекция позволила обнаружить минимум 10^4 копий/мл. Таким образом, колориметрическая детекция не уступает в чувствительности детекции в реальном времени, что открывает возможности для быстрого и доступного анализа результатов петлевой изотермической амплификации.

В силу высокой специфичности и простоты проведения метода LAMP рекомендуется использовать его для быстрого обнаружения вируса в полевых условиях. В таком случае вирусная нагрузка больного максимальна, и с детекцией по конечной точке красителем легко визуализиро-

вать результат. Добиться более высокой чувствительности позволяют другие дорогостоящие лабораторные методы и разные способы детекции, но LAMP превосходит их в экономическом плане, предоставляя возможность бесприборного анализа образцов. В статье М.К. Nwe et al. [34] еще отмечается повышенная устойчивость LAMP к ингибиторам в сравнении с ПЦР. Более того, уже успешно разработаны LAMP-наборы с лиофилизированными реакционными смесями [35–37], что облегчает их транспортировку и хранение.

На 2025 г. в литературе имеется информация о 12 диагностических тест-системах, основанных на методе LAMP, которые позволяют обнаруживать РНК особо опасных вирусов, относящихся к семействам *Filoviridae* и *Arenaviridae* (табл. 2). Большинство из них разработаны для выявления генетического материала вируса EBOV (9 публикаций), для MARV и LASV представлены данные об одном и двух лабораторных вариантов наборов соответственно. Для вирусов GTOV, MACHV и JUVN литературные данные о наборах реагентов для выявления РНК методом петлевой изотермической амплификации отсутствуют.

Диагностика EBOV

В работах, посвященных разработке наборов реагентов для выявления РНК EBOV методом LAMP, в качестве основных способов детекции выступают турбидиметрический метод и использование интеркалирующего красителя как в режиме реального времени, так и при детекции по конечной точке. В основном используют интеркалирующие красители SYBR Safe и SYBR Green I. Чувствительность реакции при измерении турбидиметром может достигать $3,2 \times 10^3$ копий/мл, а при использовании интеркалирующего красителя – $2,6 \times 10^3$ копий/мл [40, 44].

Способ колориметрической детекции РНК EBOV описан у L.C. Vonney et al. [33] и основан на добавлении в реакционную смесь, помимо стандартных компонентов LAMP, рН-чувствительного красителя. Накопление продуктов амплификации сопровождается высвобождением протонов, что приводит к изменению рН реакционной смеси, и краситель меняет окраску (например, с розового на желтый). Чувствительность такого способа детекции EBOV составляет порядка 10^4 копий/мл, что позволяет использовать его в первые дни появления симптомов заболевания, когда уровень вирусной нагрузки уже высок. Одним из колориметрических способов детекции накопления ампликонов, полученных на матрице кДНК EBOV, является использование комплекса кальцеин/ Mn^{2+} . В такой реакции происходит изменение цвета с оранжевого на зеленый, что можно уви-

деть невооруженным глазом или в ультрафиолете [39].

Наибольший интерес представляет публикация С. Xu et al [42], где после амплификации в изотермических условиях детекция продуктов проводится на специальных картриджах по принципу иммунохроматографического анализа. Чувствительность такой реакции составляет порядка 10^4 копий/мл. Такой способ детекции позволяет в короткие сроки поставить диагноз пациенту без использования дорогостоящего оборудования в регионах, эпидемичных по лихорадке Эбола.

Диагностика MARV

В единственной научной публикации, посвященной разработке набора реагентов для выявления РНК MARV [45], авторы предлагают использовать в качестве генной мишени ген нуклеопротеина, а в качестве способа детекции – измерение флуоресценции тест-пробирки в ультрафиолете после амплификации. Разработчики сконструировали два набора праймеров, специфичных для генетических линий Musoke и Ravn MARV. Множественный анализ методом LAMP позволил выявить штаммы обеих линий MARV, при этом отсутствовала перекрестная реактивность с другими вирусами, вызывающими лихорадку Эбола и Ласса. Чувствительность разработанного набора составила 10^5 копий/мл, а время постановки реакции не превышает 40 минут, что позволяет использовать данный вариант анализа в полевых условиях в эндемичных по лихорадке Марбург регионах.

Диагностика LASV

На данный момент существует семь генетических линий LASV, обнаруженных на различных территориях стран Западной Африки [48]. Из-за генетического разнообразия достаточно проблематично подобрать универсальные праймеры, специфичные для всех линий LASV. В литературе имеется информация о двух наборах реагентов, основанных на LAMP фрагментов генома LASV [46, 47]. Один из наборов способен специфически выявлять 1–4-ю линии вируса с турбидиметрической детекцией и чувствительностью 2×10^4 копий/мл [46], с помощью другого можно обнаружить несколько различных штаммов второй линии LASV с чувствительностью 10^6 – 10^3 копий/мл при использовании интеркалирующего красителя для детекции результата LAMP [47]. Оба анализа занимают около 30 минут, что является преимуществом перед ПЦР-анализом. При доработке данных тестов для выявления всех генетических линий они могут стать качественным инструментом экспресс-диагностики LASV и использовать-

Таблица 2. Наборы реагентов для выявления РНК вирусов, относящихся к семействам *Filoviridae* и *Arenaviridae*, методом LAMPTable 2. Reagent kits for detecting RNA viruses belonging to the families *Filoviridae* and *Arenaviridae* using loop-mediated isothermal amplification

Выявляемый вирус	Генная мишень	Чувствительность, копий/мл*	Время реакции, мин	Способ детекции результатов	Ссылка
ZEBOV	3'-нетранскрибируемая концевая область	2×10^4	60	Турбидиметрический	[38]
ZEBOV	Ген нуклеопротеина	$4,56 \times 10^3$	60	Турбидиметрический (комплекс кальцеин/ Mg^{2+} , хромогенный метод)	[39]
ZEBOV	3'-нетранскрибируемая концевая область	$3,4 \times 10^5$	60	Турбидиметрический	[40]
		$3,4 \times 10^4$		Интеркалирующий краситель	
	Ген нуклеопротеина	$3,2 \times 10^3$	30	Турбидиметрический	
		$3,2 \times 10^4$		Интеркалирующий краситель	
EBOV	Ген гликопротеина	10^4	40	Интеркалирующий краситель	[41]
EBOV	Ген гликопротеина	10^4	40	Визуальный	[42]
ZEBOV	Ген нуклеопротеина	$2,56 \times 10^5$	30	Интеркалирующий краситель	[43]
		$6,4 \times 10^4$			
ZEBOV	Ген РНК-зависимой РНК-полимеразы	10^4	30	Интеркалирующий краситель SYBR Safe	[36]
EBOV	Ген нуклеопротеина	4×10^4	25	Интеркалирующий краситель SYBR Safe	[33]
		10^4	35	Колориметрический	
ZEBOV	Ген нуклеопротеина	$2,6 \times 10^3$	30	Интеркалирующий краситель SYBR Green I	[44]
MARV	Ген нуклеопротеина	10^5	40	Флуоресцентный краситель	[45]
LASV, линия I-IV	Ген нуклеопротеина	2×10^4	30	Турбидиметрический	[46]
LASV, линия II (штаммы ISTH0012-NIG-2011, ISTH2065-NIG-2012, 803213)	Ген гликопротеинового комплекса	10^6	30	Интеркалирующий краситель	[47]
LASV, линия II (штаммы Nig08-04, Nig08-037)		10^5			
LASV, линия II (штамм Nig16-02)		10^3			

* Все значения приведены к единым единицам измерения – копий/мл.

ся в медицинских учреждениях, в которых отсутствуют клинико-диагностические лаборатории с возможностью проведения ПЦР-анализа.

К сожалению, в настоящее время в мире официально не зарегистрирована и не производится ни одна из описанных выше тест-систем.

Заключение

Необходимость разработки и внедрения новых методов диагностики опасных вирусных инфекций I групп патогенности обусловлена многократно возросшей мобильностью населения. Своевременная и масштабная диагностика обеспечивает контроль эпидемиологической ситуации и помогает разрабатывать стратегию противоэпидемических мероприятий. Представляется перспективным создание диагностических тестов на основе метода LAMP, поскольку он позволяет проводить молекулярную диагностику существенно дешевле и быстрее, чем метод ПЦР. LAMP способен детектировать целевой генетический материал бесприборным способом и существенно упрощает анализ биологического материала в полевых условиях или «непосредственно у постели больного» («point-of-care testing»).

Список литературы/ References

1. Drosten C., Kümmerer B.M., Schmitz H., Günther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res.* 2003;57(1-2):61–87. doi: 10.1016/S0166-3542(02)00201-2
2. Notomi T., Okayama H., Masubuchi H., Yonekawa T., Watanabe K., Amino N., Hase T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(12):E63. doi: 10.1093/nar/28.12.e63
3. Chander Y., Koelbl J., Puckett J., Moser M.J., Klingele A.J., Liles M.R., Carrias A., Mead D.A., Schoenfeld T.W. A novel thermostable polymerase for RNA and DNA loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Front. Microbiol.* 2014;5:395. doi: 10.3389/fmicb.2014.00395
4. Becherer L., Borst N., Bakheit M., Frischmann S., Zengerle R., von Stetten F. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) – review and classification of methods for sequence-specific detection. *Anal. Methods.* 2020;12(6):717–746. doi: 10.1039/C9AY02246E
5. Mori Y., Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid, accurate, and cost-effective diagnostic method for infectious diseases. *J. Infect. Chemother.* 2009;15(2):62–69. doi: 10.1007/s10156-009-0669-9
6. Макарова Ю.А., Зотиков А.А., Белякова Г.А., Алексеев Б.Я., Шкурников М.Ю. Изотермическая петлевая амплификация: эффективный метод экспресс-диагностики в онкологии. *Онкоурология.* 2018;14(2):88–99. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-88-99
7. Makarova Yu.A., Zotikov A.A., Belyakova G.A., Alekseev B.Ya., Shkurnikov M.Yu. Loop-mediated isothermal amplification: An effective method for express-diagnostics of cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2018;14:88–99. [In Russian]. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-88-99
8. Soroka M., Wasowicz B., Rymaszewska A. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): the better sibling of PCR? *Cells.* 2021;10(8):1931. doi: 10.3390/cells10081931
9. Mori Y., Kitao M., Tomita N., Notomi T. Real-time turbidimetry of LAMP reaction for quantifying template DNA. *J. Biochem. Biophys. Methods.* 2004;59(2):145–157. doi: 10.1016/j.jbbm.2003.12.005
10. Shirato K. Detecting amplicons of loop-mediated isothermal amplification. *Microbiol. Immunol.* 2019;63(10):407–412. doi: 10.1111/1348-0421.12734
11. Park J.W. Principles and applications of loop-mediated isothermal amplification to point-of-care tests. *Biosensors (Basel).* 2022;12(10):857. doi: 10.3390/bios12100857
12. Tomita N., Mori Y., Kanda H., Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of gene sequences and simple visual detection of products. *Nat. Protoc.* 2008;3(5):877–882. doi: 10.1038/nprot.2008.57
13. Anupama K.P., Nayak A., Karunasagar I., Maiti B. Rapid visual detection of *Vibrio parahaemolyticus* in seafood samples by loop-mediated isothermal amplification with hydroxynaphthol blue dye. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;36(5):76. doi: 10.1007/s11274-020-02851-0
14. Zhou S., Huang Q., Yu M., Li Y., Zheng X., Xiu Y. Rapid visual detection of *Aeromonas salmonicida* by loop-mediated isothermal amplification with hydroxynaphthol blue dye. *J. Fish Dis.* 2021;44(12):1993–2001. doi: 10.1111/jfd.13513
15. Kim J.K., Kim H.R., Kim D.Y., Kim J.M., Kwon N.Y., Park J.H., Park J.Y., Kim S.H., Lee K.K., Lee C., ... Park C.K. A simple colorimetric detection of porcine epidemic diarrhea virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay using hydroxynaphthol blue metal indicator. *J. Virol. Methods.* 2021;298:114289. doi: 10.1016/j.jviromet.2021.114289
16. Zhang X., Zhao Y., Ma C., Wu W., Dong M., You J., Liu J., Yun S. An optimized visual loop mediated isothermal amplification assay for efficient detection of minute virus of mice with hydroxynaphthol blue dye. *J. Virol. Methods.* 2022;308:114575. doi: 10.1016/j.jviromet.2022.114575
17. Neshani A., Zare H., Sadeghian H., Safdari H., Riahi-Zanjani B., Aryan E. A comparative study on visual detection of mycobacterium tuberculosis by closed tube loop-mediated isothermal amplification: shedding

light on the use of Eriochrome Black T. *Diagnostics*. 2023;13(1):155. doi: 10.3390/diagnostics13010155

17. Nguyen D.V., Nguyen V.H., Seo T.S. Quantification of colorimetric loop-mediated isothermal amplification process. *Biochip J.* 2019;13(2):158–164. doi: 10.1007/s13206-019-3206-7

18. Петруша О.А., Файзулов Е.Б. Методы детекции результатов реакции петлевой изотермической амплификации ДНК. *Клин. лаб. диагност.* 2020;65(1):67–72. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-1-67-72

Petrusha O., Faizuloev E. Detection methods for results of a loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65:67–72. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-1-67-72.

19. Lai M.Y., Ooi C.H., Lau Y.L. Validation of SYBR green I based closed-tube loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for diagnosis of knowlesi malaria. *Malar. J.* 2021;20(1):166. doi: 10.1186/s12936-021-03707-0

20. Rahman A.M.A., Ransangan J., Subbiah V.K. Improvements to the rapid detection of the marine pathogenic bacterium, *Vibrio harveyi*, using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) in combination with SYBR Green. *Microorganisms*. 2022;10(12):2346. doi: 10.3390/microorganisms10122346

21. Kamra E., Singh N., Khan A., Singh J., Chauhan M., Kamal H., Mehta P.K. Diagnosis of genitourinary tuberculosis by loop-mediated isothermal amplification based on SYBR green i dye reaction. *Biotechniques*. 2022;73(1):47–57. doi: 10.2144/btn-2022-0027

22. Das D., Lin C.W., Chuang H.S. LAMP-based point-of-care biosensors for rapid pathogen detection. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(12):1068. doi: 10.3390/bios12121068

23. Wong Y.P., Othman S., Lau Y.L., Radu S., Chee H.Y. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of micro-organisms. *J. Appl. Microbiol.* 2018;124(3):626–643. doi: 10.1111/jam.13647

24. Schneider L., Blakely H., Tripathi A. Mathematical model to reduce loop mediated isothermal amplification (LAMP) false-positive diagnosis. *Electrophoresis*. 2019;40(20):2706–2717. doi: 10.1002/elps.201900167

25. Ptitsyn K.G., Khmeleva S.A., Kurbatov L.K., Timoshenko O.S., Suprun E.V., Radko S.P., Lisitsa A.V. Lamp primer designing software: the overview. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. 2024;7(4):e00226. doi: 10.18097/BMCRM00226

26. Moehling T.J., Choi G., Dugan L.C., Salit M., Meagher R.J. LAMP diagnostics at the point-of-care: emerging trends and perspectives for the developer community. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2021;21(1):43–61. doi: 10.1080/14737159.2021.1873769

27. Moehling T.J., Browne E.R., Meagher R.J. Effects of single and multiple nucleotide mutations on loop-mediated isothermal amplification. *Analyst*. 2024;149(6):1701–1708. doi: 10.1039/D3AN01927F

28. Junxia F., Guanhua X., Xiaohu C., Bing D., Yanling F., Jinghua C., Hanqing Z., Lin G., Zheng F., Tongtong F., ... Jing Y. Development of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid and visual detection of Monkeypox virus. *Microbiol. Spectr.* 2022;10(5):e0271422. doi: 10.1128/spectrum.02714-22

29. Reddy V., Ravi V., Desai A., Parida M., Powers A.M., Johnson B.W. Utility of IgM ELISA, TaqMan real-time PCR, reverse transcription PCR, and RT-LAMP assay for the diagnosis of Chikungunya fever. *J. Med. Virol.* 2012;84(11):1771–1778. doi: 10.1002/jmv.23406

30. Akter J., Smith W.J.M., Gebrewold M., Kim I., Simpson S.L., Bivins A., Ahmed W. Evaluation of colorimetric RT-LAMP for screening of SARS-CoV-2 in untreated wastewater. *Sci. Total Environ.* 2024;907:167964. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.167964

31. Ristaino J.B., Saville A.C., Paul R., Cooper D.C., Wei Q. Detection of *Phytophthora infestans* by loop-mediated isothermal amplification, real-time LAMP, and droplet digital PCR. *Plant Dis.* 2019;104(3):708–716. doi: 10.1094/PDIS-06-19-1186-RE

32. Fischbach J., Xander N.C., Frohme M., Glöckler J.F. Shining a light on LAMP assays – a comparison of LAMP visualization methods including the novel use of Berberine. *Biotechniques*. 2015;58(4):189–194. doi: 10.2144/000114275

33. Bonney L.C., Watson R.J., Slack G.S., Bosworth A., Wand N.I.V., Hewson R. A flexible format LAMP assay for rapid detection of Ebola virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(7):e0008496. doi: 10.1371/journal.pntd.0008496

34. Nwe M.K., Jangpromma N., Taemaitree L. Evaluation of molecular inhibitors of loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Sci. Rep.* 2024;14(1):5916. doi: 10.1038/s41598-024-55241-z

35. Kumar S., Sharma S., Bhardwaj N., Pande V., Savargaonkar D., Anvikar A.R. Advanced lyophilized loop mediated isothermal amplification (L-LAMP) based point of care technique for the detection of dengue virus. *J. Virol. Methods*. 2021;293:114–168. doi: 10.1016/j.jviromet.2021.114168

36. Carter C., Akrami K., Hall D., Smith D., Aronoff-Spencer E. Lyophilized visually readable loop-mediated isothermal reverse transcriptase nucleic acid amplification test for detection Ebola Zaire RNA. *J. Virol. Methods*. 2017;244:32–38. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.02.013

37. Jothinarayanan N., Karlsen F., Roseng L.E. Characterization and validation of a lyophilized loop-mediated isothermal amplification method for the detection of *Esox lucius*. *Appl. Biochem. Biotechnol.*

2024;196(8):5249–5264. doi: 10.1007/s12010-023-04799-x

38. Kurosaki Y., Takada A., Ebihara H., Grolla A., Kamo N., Feldmann H., Kawaoka Y., Yasuda J. Rapid and simple detection of Ebola virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *J. Virol. Methods.* 2007;141(1):78–83. doi: 10.1016/j.jviromet.2006.11.031

39. Li H., Wang X., Liu W., Wei X., Lin W., Li E., Li P., Dong D., Cui L., Hu X., ... Yuan J. Survey and visual detection of Zaire ebolavirus in clinical samples targeting the nucleoprotein gene in Sierra Leone. *Front. Microbiol.* 2015;6:1332. doi: 10.3389/fmicb.2015.01332

40. Kurosaki Y., Magassouba N., Oloniniyi O.K., Cherif M.S., Sakabe S., Takada A., Hirayama K., Yasuda J. Development and evaluation of reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) assay coupled with a portable device for rapid diagnosis of Ebola virus disease in Guinea. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016;10(2):e0004472. doi: 10.1371/journal.pntd.0004472

41. Benzine J., Brown K., Agans K., Godiska R., Mire C., Gowda K., Converse B., Geisbert T., Mead D., Chander Y. Molecular diagnostic field test for point-of-care detection of Ebola virus directly from blood. *J. Infect. Dis.* 2016;214(suppl 3):S234–S242. doi: 10.1093/infdis/jiw330

42. Xu C., Wang H., Jin H., Feng N., Zheng X., Cao Z., Li L., Wang J., Yan F., Wang L., ... Xia X. Visual detection of Ebola virus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nucleic acid strip detection. *Arch. Virol.* 2016;161(5):1125–1133. doi: 10.1007/s00705-016-2763-5

43. Oloniniyi O., Kurosaki Y., Miyamoto H., Takada A., Yasuda J. Rapid detection of all known ebolavirus species by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *J. Virol. Methods.* 2017;246:8–14. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.03.011

44. Kumar J.S., Dash P.K., Srivastava A., Sharma S., Tandel K., Parida M. One-step single-tube accelerated quantitative nucleoprotein gene-specific reverse transcription loop-mediated isothermal gene amplification (RT-LAMP) assay for rapid, real-time & reliable clinical detection of Ebola virus. *Indian J. Med. Res.* 2021;154(4):598–606. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_864_19

45. Kurosaki Y., Grolla A., Fukuma A., Feldmann H., Yasuda J. Development and evaluation of a simple assay for marburg virus detection using a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification method. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(7):2330–2336. doi: 10.1128/JCM.01224-09

46. Fukuma A., Kurosaki Y., Morikawa Y., Grolla A., Feldmann H., Yasuda J. Rapid detection of Lassa virus by reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. *Microbiol. Immunol.* 2011;55(1):44–50. doi: 10.1111/j.1348-0421.2010.00286.x

47. Pemba C.M., Kurosaki Y., Yoshikawa R., Oloniniyi O.K., Urata S., Sueyoshi M., Zadeh V.R., Nwafor I., Iroezindu M.O., Ajayi N.A., ... Yasuda J. Development of an RT-LAMP assay for the detection of Lassa viruses in southeast and south-central Nigeria. *J. Virol. Methods.* 2019;269:30–37. doi: 10.1016/j.jviromet.2019.04.010

48. Garry R.F. Lassa fever — the road ahead. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023;21(2):87–96. doi: 10.1038/s41579-022-00789-8

Сведения об авторах:

Кривошеина Екатерина Ильинична, ORCID: 0000-0001-5181-0415, e-mail: katr962@mail.ru

Беличенко Ксения Руслановна, ORCID: 0009-0003-2330-025X, e-mail: ksenbelichen@gmail.com

Карташов Михаил Юрьевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7857-6822, e-mail: mikkartash@yandex.ru

Чуб Елена Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1521-897X, e-mail: chub_ev@vector.nsc.ru

Information about authors:

Ekaterina I. Krivosheina, ORCID: 0000-0001-5181-0415, e-mail: katr962@mail.ru

Ksenia R. Belichenko, ORCID: 0009-0003-2330-025X, e-mail: ksenbelichen@gmail.com

Mikhail Yu. Kartashov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7857-6822, e-mail: mikkartash@yandex.ru

Elena V. Chub, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1521-897X, e-mail: chub_ev@vector.nsc.ru

Поступила в редакцию 09.03.2025

После доработки 28.04.2025

Принята к публикации 15.07.2025

Received 09.03.2025

Revision received 28.04.2025

Accepted 15.07.2025

Роль нейроадаптации в хирургии хрусталика с имплантацией мультифокальных интраокулярных линз

И.В. Лев^{1,2}, Д.Р. Лихтнер¹

¹ Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России
392000, г. Тамбов, Рассказовское ш., 1

² Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, г. Тамбов, ул. Советская, 93

Резюме

В современном мире отказ от очковой коррекции для близи вследствие возникновения пресбиопии после 40 лет является все более частым критерием удовлетворенности у пациентов, особенно ведущих активный образ жизни и желающих решить проблему хирургическими методами. Единственным действующим методом коррекции данного состояния является мультифокальная интраокулярная коррекция. Несмотря на то, что после проведения такого вида хирургии у большинства пациентов отсутствует необходимость в очковой и контактной коррекции, у каждого хирурга, ведущего активную операционную деятельность, имеется ряд пациентов, неудовлетворенных результатами выполненной операции. Это может возникнуть как вследствие осложнений в процессе хирургического лечения, так и из-за особенности процессов нейроадаптации, состояния пластичности головного мозга у каждого конкретного пациента. К наиболее часто встречающимся осложнениям мультифокальной коррекции относятся нечеткое зрение и наличие оптических феноменов («гало» и «глэр»), связанных с остаточной аметропией, помутнением задней капсулы, большим размером зрачка, аномалиями волнового фронта, сухим глазом и децентрацией линзы. Основными причинами этого являются дислокация линзы, остаточная ошибка рефракции, помутнение линзы и нарушение или затруднение процесса нейроадаптации у пациента. Осмысление и оценка нейроадаптации у пациентов, перенесших хирургию хрусталика с целью коррекции пресбиопии и для устранения катаракты, служат малоизученным аспектом катарактальной хирургии в сегменте стран СНГ и несколько более исследованным – в зарубежной литературе, что представляет перспективное направление для исследования. В данной статье осуществлен обзор литературы по вышеуказанной теме.

Ключевые слова: нейроадаптация, мультифокальные интраокулярные линзы, пресбиопия, психология.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Лихтнер Д.Р., e-mail: richard.likhtner@mail.ru

Для цитирования. Лев И.В., Лихтнер Д.Р. Роль нейроадаптации в хирургии хрусталика с имплантацией мультифокальных интраокулярных линз. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):39–46. doi: 10.18699/SSMJ20250404

The role of neuroadaptation in lens surgery with multifocal intraocular lens implantation

I.V. Lev^{1,2}, D.R. Likhtner¹

¹ Tambov Branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
392000, Tambov, Rasskazovskoe hwy, 1

² Tambov State University named after G.R. Derzhavin
392000, Tambov, Sovetskaya st., 93

Abstract

In the modern world the refusal of spectacle correction for near vision due to the development of presbyopia after 40 years old is an increasingly common criterion of satisfaction among patients, especially those leading an active lifestyle and wishing to solve the problem by surgical methods. The only effective method of correcting this condition

is multifocal intraocular correction. Although the majority of patients do not require spectacles or contact lenses after this type of surgery, every surgeon with an active surgical practice has a number of patients who are dissatisfied with their outcomes. This may occur both as a result of complications during surgical treatment, and due to the peculiarities of neuroadaptation processes, the state of brain plasticity in each individual patient. The most common complications of multifocal correction are blurred vision and the presence of optical phenomena (halo and glare) associated with residual ametropia, posterior capsule opacification, large pupil size, wavefront anomalies, dry eye and lens decentration. The main causes of this are lens dislocation, residual refractive error, lens opacification and disruption or difficulty of the patient's neuroadaptation process. Understanding and assessing the neuroadaptation in patients who have undergone lens surgery to correct presbyopia and eliminate cataracts is a poorly studied aspect of cataract surgery in the CIS countries and somewhat more studied in foreign literature, which is a promising direction for research. This article will review the literature on the above topic.

Key words: neuroadaptation, multifocal intraocular lens, presbyopia, psychology.

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

Correspondence author. Likhtner D.R., e-mail: richard.likhtner@mail.ru

Citation. Lev I.V., Likhtner D.R. The role of neuroadaptation in lens surgery with multifocal intraocular lens implantation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):39–46. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250404

Введение

Современная хирургия хрусталика на нынешних этапах ее развития все чаще переходит от операции, восстанавливающей зрительные функции, к рефракционной. Появление мультифокальных интраокулярных линз (МФИОЛ) обеспечивает большую независимость от очков и повышает качество жизни после операции. Со времени создания в 1980-х годах МФИОЛ претерпели различные технические усовершенствования, в том числе созданы трифокальные интраокулярные линзы и линзы с расширенной глубиной фокуса. Тщательная предоперационная проверка, включающая визуальные потребности пациентов и присущую глазную анатомию, позволяет достичь превосходных результатов. Тем не менее, чем дальше шагает офтальмология, тем к более высоким результатам должен стремиться хирург в своей оперативной деятельности, в том числе к учету, прогнозированию и минимизации возможных осложнений после премиальной хирургии хрусталика. Одним из важнейших залогов удовлетворенности пациента после данной хирургии является отсутствие дисфотопсий, которые могут появляться в процессе нейроадаптации. Многим офтальмологам до сих пор не приходилось уделять слишком много времени заботам о неврологической половине зрительной системы. Настоящий обзор предлагает анализ литературы ряда различных авторов по тематике нейроадаптации после имплантации МФИОЛ.

Цель исследования – представить данные по вопросу важности нейроадаптации у пациентов, перенесших факэмульсификацию хрусталика с имплантацией МФИОЛ.

Материал и методы

Для выполнения обзора осуществлен поиск источников литературы в базах PubMed, Scopus, eLibrary за период с 1990-х годов XX в. по настоящее время, в качестве ключевых слов использованы «нейроадаптация», «мультифокальные интраокулярные линзы». Широта временных рамок поиска обусловливается относительно небольшим количеством научного материала по вышеуказанной теме обзора. Всего отобрано 17 статей, касающихся тематики обзора.

Результаты

МФИОЛ сегодня используются для обеспечения адекватного зрения вдаль и вблизи у пациентов с псевдофакией. Однако для достижения этой цели требуется процесс нейроадаптации, который в некоторых случаях может быть неуспешным, что приводит к неудовлетворенности пациентов и в конечном итоге в тяжелых случаях может потребовать удаления МФИОЛ. Согласно обновленному обзору Американского общества катарактальной и рефракционной хирургии / Европейского общества катарактальных и рефракционных хирургов 2007 г., наибольшей причиной эксплантации или вторичного вмешательства после МФИОЛ являются блики и оптические аберрации (68 %). Это подтверждают данные испанского национального офтальмологического исследования, которые также указывают, что нарушение процесса нейроадаптации является основной причиной эксплантации МФИОЛ с их заменой на ИОЛ с другими свойствами [1].

Нейроадаптация определяется как процесс приспособления головного мозга к восприятию и любым изменениям приходящего к нему нейронного сенсорного сигнала. Такое сенсорное изменение следует после имплантации МФИОЛ, после установки которой мозгу требуется время, чтобы адаптироваться к наложению изображений на сетчатку и снижению контрастной чувствительности. Однако если этот процесс не завершается успешно, у пациента развивается ряд негативных симптомов, нарушающих его привычный образ жизни, что обуславливает неудовлетворенность после высокотехнологичной хирургии. Симптомы в таких случаях включают в себя субъективное ощущение плохого качества зрения с соответствующим снижением остроты зрения или без него после исключения любых ошибок рефракции или аберраций высокого порядка, наличие дисфотопсий, бликов, ореолов [2]. Оптические феномены могут быть временными или постоянными, и степень их выраженности может варьировать от человека к человеку. Краткая характеристика самых частых оптических феноменов и жалоб пациентов после имплантации МФИОЛ:

1. Блики и ореолы. Это наиболее распространенные оптические явления, которые возникают после имплантации ИОЛ. Они могут проявляться в виде ярких кругов вокруг источников света или искажений изображения, могут быть вызваны различными факторами, включая размер и форму ИОЛ, а также состояние роговицы.

2. Диплопия. Двоение в глазах может возникнуть из-за неправильного положения ИОЛ или смещения естественного хрусталика во время операции. Диплопия может быть временной или постоянной, в зависимости от причины ее возникновения.

3. Зрительная дефокусировка. Снижение четкости изображения на разных расстояниях может произойти из-за особенностей дизайна МФИОЛ или изменений в анатомии глаза после операции. Зрительная дефокусировка может затруднить чтение, вождение автомобиля и другие виды деятельности.

4. Гало. Светящиеся круги вокруг источников света, особенно ночью, возникают из-за аберраций высшего порядка в оптической системе глаза. Гало может ухудшить ночное зрение и безопасность вождения.

5. Глосопатия, флер, полиопия, метаморфопсия. Эти редкие оптические искажения могут вызывать общее ощущение расплывчатости зрения, полупрозрачное размытие или вуаль перед глазами, восприятие нескольких изображений одного

объекта и искажение формы и размера объектов соответственно.

Механизмы нейроадаптации включают в себя перестройку рецептивных полей нейронов в зрительной коре, изменение синаптической активности и пластичности, нейрогенез, миелинизацию, при активном участии в процессах глиальных клеток, адаптацию к новым оптическим условиям, компенсацию возможных искажений изображения. К факторам, влияющим на нейроадаптацию, можно отнести возраст пациента, состояние зрительной системы до операции, тип и модель имплантированной ИОЛ, технику проведения операции, послеоперационный уход и реабилитацию, тип темперамента, уровень интеллектуальной активности. Одним из важнейших элементов, влияющих на течение данного процесса, является нейропластичность – индивидуальная способность мозга каждого конкретного человека реорганизовывать свои связи в ответ на изменения, поступающие извне.

Проанализировать, изучить, выявить изменения и наличие нейроадаптивных процессов можно с помощью МРТ, в том числе функциональной, позитронно-эмиссионной томографии, а также электроэнцефалографии. А.М. Rosa et al. [3], используя функциональную МРТ для изучения мозговых коррелятов дисфотопсии, показали, что процесс нейроадаптации к МФИОЛ начинается через три недели после их имплантации и сопровождается повышенной активностью корковых областей, отвечающих за внимание и вовлечение в сложные действия (лобно-теменные контуры), процедурное обучение, когнитивный контроль (поясная кора) и целенаправленное поведение (хвостатое ядро). Авторы интерпретировали такие эффекты как начальную фазу нейроадаптации к мультифокальным ИОЛ. Хотя в исследовании продемонстрировано, что МФИОЛ вызывают функциональные изменения в коре головного мозга в ассоциативных областях высокого порядка, в зрительных областях не наблюдалось прямых эффектов [3]. Таким образом, возможные изменения, вызываемые МФИОЛ при обработке зрительной информации, остаются неисследованными.

Потенциальным источником информации о влиянии МФИОЛ на обработку зрительной информации в мозге может стать анализ зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП), который особенно хорошо подходит для изучения динамики обработки зрительной информации в зрительных путях, полосатом теле и экстрастриарных зрительных областях, как установили F. Zeri et al. [4]. Авторы подробно изучили механизм нейроадаптации на основании использования системы

ЗВП, сосредоточившись на модуляции хорошо известных ранее компонентов, возникающих в полосатой и неполосатой извилинах зрительных областей затылочной доли, а также в задней теменной доле. Более поздние работы также показали наличие префронтальной активности в процессе нейроадаптации. Несколько исследований, сочетающих методы ЗВП и функциональной МРТ, локализовали эти компоненты в передней островковой доле. Ранее эта исследовательская группа использовала ЗВП для проверки процесса нейронной адаптации, вызванного монозрением. В частности, была выдвинута гипотеза, что немедленная корковая реакция на монокулярные помехи при моновидении и сферическую абerrацию, вызванную мультифокальной оптикой, вызывает одну и ту же общую немедленную корковую реакцию, как следствие, можно наблюдать общую реакцию на МФИОЛ и моновидение. Однако из-за различий в природе этих оптических коррекций должна возникать специфическая реакция коры головного мозга, поэтому МФИОЛ должны демонстрировать другую картину результатов электроэнцефалографии по сравнению с результатами при моновидении. Результаты работы F. Zeri et al. ясно показали, что мультифокальная коррекция зрения вызывает немедленные корковые изменения в зрительных областях, а также изменения амплитуды всех рассматриваемых компонентов ВП. Вполне вероятно, что одновременные изображения, создаваемые мультифокальным зрением, могут снижать активность первичной зрительной области (зоны Бродмана).

М.А. Goodale et al. установили [5], а позже М. Corbetta et al. [6] и К.М. Igelström et al. [7] подтвердили, что язычная извилина является одним из важнейших компонентов сети визуального восприятия, который служит переключателем для переориентации внимания на новую внешнюю информацию. L. Zhang et al. [8] доказали теорию Y. Yang et al. [9] о том, что адаптация дорсального латерального колленчатого тела к решетчатым стимулам может быть изменена путем активации рецепторов GABA_A или GABA_B, т.е. что ГАМК-ергическое торможение отвечает за зрительную адаптацию. Таким образом, зрительная нейроадаптация может быть тесно связана с ГАМК-ергическим торможением у пациентов после имплантации МФИОЛ. L. Zhang et al. подчеркивают, что существенным аспектом для успеха нейроадаптации в послеоперационном периоде после имплантации МФИОЛ является предварительная оценка адаптивных навыков пациента, его способности к коммуникации, а также типа темперамента.

Отбор пациентов – залог успеха и положительных результатов при факэмульсификации хрусталика с имплантацией МФИОЛ при должном навыке хирургии и грамотном расчете имплантируемой линзы. Важно беседовать с пациентом, задавать наводящие вопросы и «привести» его к самостоятельному правильному выбору типу ИОЛ с учетом всех показаний и противопоказаний. Для первичного скрининга Т.А. Морозова и соавт. [10] выделили психологические характеристики отбора кандидатов на МФИОЛ: сохранный интеллект, отсутствие нарушений поведенческих реакций, отсутствие нереальных требований и ожиданий. Пациент должен понимать, что планируемая операция – это компромисс, на который он согласен, и быть настроенным решить проблему псевдофакичной пресбиопии за счет интраокулярной коррекции. При работе с пациентами, чьи ожидания от лечения не соответствуют клиническим реалиям, или демонстрирующими повышенную требовательность, рекомендуется углубленная предварительная беседа для минимизации риска последующей неудовлетворенности. Тщательно собранный анамнез, разговор с пациентом с учетом особенностей его профессиональной деятельности, хобби, увлечений и других повседневных занятий позволят избежать впоследствии недоразумений и неудовлетворенности.

Многие хирурги используют в своей практике надежный одномерный опросник VF-14 с подтвержденной валидностью по результатам многих исследований. Он включает в себя 18 вопросов, отражающих степень затруднения пациента при выполнении различных ежедневных действий, таких как чтение, ходьба по лестнице, вождение автомобиля и т.д., вызванного в связи с состоянием зрительных функций. Оценочная шкала градуирована от 0 до 4 баллов за каждый ответ, где 0 баллов соответствует ответу о неспособности выполнять действие по причине зрения, а 4 балла – отсутствие затруднений при выполнении действия. Промежуточные значения соответствуют умеренным и небольшим затруднениям [11].

Проблемы адаптации, связанные с МФИОЛ, подчеркивают тот факт, что наша зрительная система состоит из двух различных компонентов: оптической системы, которая изменяет свет до того, как он достигает сетчатки, и неврологической системы (включая как сетчатку, так и мозг), которая обрабатывает информацию. Н. Kaymak et al. [12] пишут, что зрительная система проявляет замечательную пластичность на уровне как сетчатки, так и коры головного мозга. Например, адаптация заставляет людей лучше видеть при их собственных абerrациях более высоко-

го порядка, чем при эквивалентной оптической расфокусировке. При МФИОЛ нейронная пластичность, вероятно, объясняет несколько вещей: обычно наблюдаемое улучшение контрастной чувствительности через шесть месяцев после операции, лучшую контрастную чувствительность при двусторонних МФИОЛ по сравнению с односторонними и перцептивное обучение после операции, когда опыт приводит к достаточно стойким изменениям в восприятии. К последней категории относятся программы, направленные на преднамеренное улучшение определенных типов функционирования, такие как упражнения с использованием пятен Габора или распознавание ориентации. Показано, что зрение улучшается у пациентов с МФИОЛ, которые занимаются перцептивным обучением с помощью такого рода визуальных задач. Это имеет смысл, потому что контрастная чувствительность зрительной системы в целом равна передаче оптического контраста через роговицу и хрусталик (функция передачи модуляции), умноженной на контрастную чувствительность сетчатки и мозга (функция передачи нейронных связей). Поэтому когда дело доходит до тренировки мозга, предоставление мозгу дополнительной информации во время процесса восстановления приводит к значительному усилению прорастания новых дендритов и новых путей. Терапия стимулирует процессы нейроадаптации.

Способность пациента адаптироваться к мультифокальному зрению зависит от его возраста, пластичности мозга, уровня интеллекта, того, насколько хорошо работает его сенсорный аппарат, от мотивации устранять визуальные симптомы и любого дополнительного обучения, проводимого хирургом. Чем больше информации предоставляется мозгу (например, серия упражнений для тренировки зрения), тем он лучше различает оптические характеристики того, что сейчас видит человек, и тем быстрее большинство пациентов достигают уровня комфорта. Однако ряд авторов отмечает, что некоторые люди не адаптируются никогда. Исследования показали, что аддиктивное поведение связано со многими стимулами из тех же областей мозга, которые мы используем при нейроадаптации к новым визуальным сигналам; возможно, дефицит в этих областях может привести как к зависимому поведению, так и к трудностям в адаптации к новым визуальным стимулам. Опыт Н. Каумак et al. подтверждает эту идею: пациенты, склонные к перфекционизму, испытывают больше проблем с адаптацией к мультифокальному зрению [12].

Кроме того, хирурги с особой осторожностью подходят к операциям для людей из профессий,

требующих повышенного уровня внимания, таких как инженеры, компьютерные программисты. Стоит также учитывать, что профессиональный опыт, связанный с постоянной интерпретацией сложных визуальных данных, может играть роль в том, как пациент адаптируется к возможным изменениям зрительного восприятия в послеоперационном периоде. Можно возразить, что это, скорее, вопрос личности, чем способности мозга адаптироваться, однако исследования в области психологии показывают, что трудности с адаптацией, как правило, приводят к появлению более ригидных, компульсивных личностей. Человек, которому трудно справиться с изменениями, пытается создать мир, который он контролирует; меняя его мир, врач подрывает этот контроль. Более того, после имплантации МФИОЛ изменение, к которому пациент должен адаптироваться, частично негативное. У таких людей ухудшается восприятие изображения в обмен на мультифокальность. Стандартное течение процесса нейроадаптации после имплантации МФИОЛ предполагает как минимум 3 месяца для значительного уменьшения оптических феноменов. Максимальный позитивный эффект может быть достигнут через год после операции. Н. Каумак et al. изучали эффективность специальной программы зрительной тренировки (Revital Vision) для повышения послеоперационной зрительной производительности за счет увеличения способности к нейроадаптации после имплантации ИОЛ ReSTOR и Tecnis и доложили об улучшении качества зрения после прохождения специальной двухнедельной тренировочной программы [12, 13].

М.В. Сосо-Мартин et al. [14] доказали, что видеоигры увеличивают пластичность мозга. Например, у молодых людей, играющих в видеоигры в течение двух месяцев, наблюдалось увеличение серого вещества в областях, отвечающих за пространственную навигацию, стратегическое планирование, рабочую память и двигательную активность (правый гиппокамп, правая дорсолатеральная префронтальная кора и двусторонний мозжечок соответственно). Видеоигры положительно сказываются также и на пожилых пациентах, ослабляя возрастные нарушения в нейронных сигналах когнитивного контроля, измеряемого с помощью электроэнцефалографии (усиливался тета-ритм в лобной и затылочных долях), а также улучшая устойчивое внимание, рабочую память, помогая усилить когнитивный контроль и зрительно-пространственные навыки, что доказывает пятидневное вмешательство с использованием компьютеризированного тренинга. Особого внимания для пожилой группы пациентов заслуживают интеллектуально сти-

мулирующие игры (головоломки, симуляторы и стратегии). Так, видеоигры с различными игровыми стратегиями включающие когнитивный тренинг, как, например, Brain Age (Nintendo), коммерческие игры Lumosity (<https://www.lumosity.com>), Cogmed (<https://www.cogmed.com>), Fit Brains (<http://www.fitbrains.com>), доступные в том числе в виде приложений для смартфонов, показали многообещающие результаты, выражающиеся в улучшении исполнительных функций, скорости обработки информации, концентрации внимания у людей старшего возраста, а игры-симуляторы вождения повысили многозадачность, зрительную и рабочую память.

Однако следует понимать, что ухудшение зрения у людей с МФИОЛ в значительной степени связано с новыми нефизиологическими свойствами фокусировки изображения на сетчатке, которые требуют разработки новых стратегий подавления и фильтрации в коре головного мозга. Следовательно, анализ игровых стратегий и когнитивных стимулов, которые ранее доказали свою эффективность при нарушениях зрения, связанных с изменениями в коре головного мозга, таких как амблиопия, может быть особенно полезен для оптимального проектирования видеоигр для этой группы населения. М.В. Сосо-Мартин *et al.* [14] выделяют пользу дихоптических тренировок, которые используются для лечения амблиопии, смысл данной тренировки заключается в предъявлении стимулов с высоким и низким контрастом на здоровом и амблиопичном глазу, чтобы сбалансировать информацию, поступающую от обоих глаз, и обеспечить бинокулярную интеграцию. Как заявляют авторы исследования, данный вид тренировок улучшает контрастную чувствительность и может быть использован в тренировках, ведущих к улучшению нейроадаптации после хирургии катаракты.

Терапия, включающая сигналы для обучения восприятию, также показала отличные результаты у пациентов с близорукостью и амблиопией, и может быть полезна пациентам с МФИОЛ. В данных тестах и приложениях необходимо принимать решения (к примеру, решать, на какую кнопку нажать) в зависимости от предъявляемого паттерна Габора, при этом стимулы Габора отличаются по количеству, пространственному расположению, глобальной и локальной ориентации, расстоянию между целевым и боковым стимулами, времени экспозиции, контрастности и пространственной частоте. Также выявлено, что совмещение дихоптического обучения с перцептивным максимизирует преимущества. I. Ve-

damurthy *et al.* [15, 16] доказали, что такая стратегия эффективна для улучшения остроты зрения у взрослых с амблиопией. В процессе тренинга возможно выполнение различных манипуляций, усложняющих прохождение задачи, например, на прооперированный глаз можно наложить паттерн Габора (используя патч Габора), для того чтобы исследуемый быстро выполнял целенаправленное действие (к примеру, нажимал кнопку) в зависимости от его пространственной ориентации. Исследования D.P. Piñero *et al.* [17] подтвердили, что трехнедельная программа зрительной тренировки, основанная на использовании паттернов Габора в раннем послеоперационном периоде после двусторонней имплантации трифокальных дифракционных ИОЛ, может быть полезна для улучшения контрастной чувствительности и промежуточной зрительной функции, а также для уменьшения жалоб, связанных с некоторыми зрительными симптомами. Все эти изменения связаны с нейрональной активностью, что позволяет предположить ускорение процесса нейроадаптации.

Н. Каумак *et al.* [12] и М.В. Сосо-Мартин *et al.* [14] оценивали влияние зрительной тренировки на основе компьютера только на один глаз (при закрытом втором глазе) пациентов, перенесших двустороннюю операцию по удалению катаракты с имплантацией МФИОЛ (аподизированных дифракционных и бифокальных дифракционных). В качестве контроля использовался нетренированный второй глаз. Тренировка продолжительностью 30 минут проводилась в течение 6-недельного послеоперационного периода и основывалась на концепции перцептивного обучения распознаванию ориентации линий. Стимулы предъявлялись на фиксированном расстоянии 1 м от наблюдателя на 19-дюймовом жидкокристаллическом мониторе (разрешение 1280×1024, частота 75 Гц). Авторы сообщили о более быстром и значительном улучшении остроты и контрастной чувствительности зрения вблизи в тренированных глазах по сравнению с контрольными, среднее улучшение ориентации составило 44 и 9 % соответственно. Желаемый потенциальный эффект такого обучения может быть улучшен при геймификации процедуры. Совмещение визуального обучения, базируемого на перцептивном обучении и геймификации, является потенциальной областью исследований, которая может способствовать улучшению и более удовлетворительному визуальному результату для глаз, перенесших операцию по удалению катаракты с имплантацией МФИОЛ [14].

Заключение

Успешная нейроадаптация пациента – это качественно следующий уровень в оперативной деятельности хирурга, который позволяет пациентам получить максимум от хирургии хрусталика. Нейроадаптация обусловлена сложными нейрональными процессами в головном мозге и зависит от ряда факторов и критериев. Психологические особенности человека влияют на нейропластичность и напрямую связаны с прохождением нейроадаптации. Первичный отбор пациентов, качественная хирургия, зрительные визуальные тренировки способны ее ускорить. Для выявления кандидатов на имплантацию МФИОЛ необходимы беседа с пациентом, использование существующих опросников, а также, в дальнейшем, использование специфического психологического опросника, способного спрогнозировать успех или неуспех нейроадаптации каждого конкретного пациента при фактоэммульсификации хрусталика с имплантацией МФИОЛ.

Список литературы / References

1. Mamalis N., Brubaker J., Davis D., Espanzar L., Werner L. Complications of foldable intraocular lenses requiring explantation or secondary intervention – 2007 survey update. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008;(34):1584–1591. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.05.046
2. Fernández-Buenaga R., Alio J.L., Muñoz-Negrete F.J., Barraquer Compte R.I., Alio-Del Barrio J.L. Causes of IOL explantation in Spain. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012;22(5):762–768. doi: 10.5301/ejo.5000168
3. Al-Shymali O., Alió del Barrio J.L., McAlinden C., Canto M., Primavera L., Alio J.L. Multifocal intraocular lens exchange to monofocal for the management of neuroadaptation failure. *Eye Vis. (Lond.)*. 2022;9(1):40. doi: 10.1186/s40662-022-00311-4
4. Rosa A.M., Miranda Â.C., Patricio M., McAlinden C., Silva F.L., Murta J.N., Castelo-Branco M. Functional magnetic resonance imaging to assess the neurobehavioral impact of dysphotopsia with multifocal intraocular lenses. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1280–1289. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.033
5. Zeri F., di Vizio A., Lucia S., Berchicci M., Bianco V., Pitzalis S., Tavazzi S., Naroo S.A., di Russo F. Cortical dynamics in visual areas induced by the first use of multifocal contact lenses in presbyopes. *Cont. Lens Anterior Eye*. 2024;47(3):102137. doi: 10.1016/j.clae.2024.102137
6. Goodale M.A., Milner A.D. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.* 1992;15(1):20–25. doi: 10.1016/0166-2236(92)90344-8
7. Corbetta M., Patel G., Shulman G.L. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 2008;58(3):306–324. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.017
8. Igelström K.M., Graziano M.S.A. The inferior parietal lobule and temporoparietal junction: a network perspective. *Neuropsychologia*. 2017;105:70–83. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.001
9. Zhang L., Lin D., Wang Y., Chen W., Xiao W., Xiang Y., Zhu Y., Chen C., Dong X., Liu Y., Chen W., Lin H. Comparison of visual neuroadaptations after multifocal and monofocal intraocular lens implantation. *Front. Neurosci.* 2021;15:648863. doi: 10.3389/fnins.2021.648863
10. Yang Y., Jin J., Zhou Y., Shou T. GABA(A) and GABA(B) receptors mediated inhibition affect the pattern adaptation of relay cells in the dorsal lateral geniculate nucleus (LGNd) of cats. *Brain Res.* 2003;959(2):295–303. doi: 10.1016/s0006-8993(02)03765-4
11. Морозова Т.А., Керимов Т.З. Оценка клинической эффективности мультифокальных интраокулярных линз. Критерии отбора пациентов для мультифокальной интраокулярной коррекции. *Вестн. РАМН*. 2018;73(1):30–39. doi: 10.15690/vramn924
12. Чупров А.Д., Жедяле Н.А. Субъективная оценка нейроадаптации после имплантации мультифокальных ИОЛ. *Соврем. технол. в офтальмол.* 2022;(4):133–138. doi: 10.25276/2312-4911-2022-4-133-138
13. Chuprov A.D., Zhedyale N.A. Subjective assessment of neuroadaptation after implantation of multifocal IOLs. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii = Modern Technologies in Ophthalmology*. 2022;(4):133–138. [In Russian]. doi: 10.25276/2312-4911-2022-4-133-138
14. Kaymak H., Fahle M., Ott G., Mester U. Intra-individual comparison of the effect of training on visual performance with ReSTOR и Tecnis diffractive multifocal IOLs. *J. Refract. Surg.* 2008;24(3):287–293. doi: 10.3928/1081597X-20080301-11
15. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалова М.М., Цыганков А.Ю., Коновалов М.Е. Интраокулярная коррекция пресбиопии методом имплантации мультифокальных линз. Обзор литературы. *Acta Biomed. Sci.* 2019;4(4):41–55. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.6
16. Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalova M.M., Tsygankov A.Yu., Konovalov M.E. Multifocal intraocular lenses implantation in presbyopia correction. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(4):41–55. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.6
17. Coco-Martin M.B., Valenzuela P.L., Maldonado-López M.J., Santos-Lozano A., Molina-Martín A., Piñero D.P. Potential of video games for the promotion

of neuroadaptation to multifocal intraocular lenses: a narrative review. *Int. J. Ophthalmol.* 2019;12(11):1782–1787. doi: 10.18240/ijo.2019.11.18

16. Vedamurthy I., Nahum M., Bavelier D., Levi D.M. Mechanisms of recovery of visual function in adult amblyopia through a tailored action video game. *Sci. Rep.* 2015;5:8482. doi: 10.1038/srep08482

17. Vedamurthy I., Nahum M., Huang S.J., Zheng F., Bayliss J., Bavelier D., Levi D.M. A dichoptic custom-made action video game as a treatment for adult amblyopia. *Vision Res.* 2015;114:173–187. doi: 10.1016/j.visres.2015.04.008

18. Piñero D.P., Maldonado-López M.J., Molina-Martin A., García-Sánchez N., Ramón M.L., Rincón J.L., Holgueras A., Arenillas J.F., Planchuelo-Gómez Á., Leal-Vega L., Coco-Martín M.B. Randomised placebo-controlled clinical trial evaluating the impact of a new visual rehabilitation program on neuroadaptation in patients implanted with trifocal intraocular lenses. *Int. Ophthalmol.* 2023;43(11):4035–4053. doi: 10.1007/s10792-023-02809-9

Сведения об авторах:

Лев Инна Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3436-4059, e-mail: mihina.inna@mail.ru

Ликтнер Денис Русланович, ORCID: 0009-0006-2123-7703, e-mail: richard.likhtner@mail.ru

Information about the authors:

Inna V. Lev, doctor of medical science, ORCID: 0000-0003-3436-4059, e-mail: mihina.inna@mail.ru

Denis R. Likhtner, ORCID: 0009-0006-2123-7703, e-mail: richard.likhtner@mail.ru

Поступила в редакцию 20.02.2025

После доработки 10.03.2025

Принята к публикации 02.07.2025

Received 20.02.2025

Revision received 10.03.2025

Accepted 02.07.2025

Современное состояние проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии в клинической практике (обзор литературы)

Е.А. Пыхтунова, А.А. Золотарев, С.И. Ксенева, О.Ю. Трифонова, В.В. Удут

*НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3*

Резюме

Целью настоящего обзора является представление современного состояния проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), определение преимуществ и недостатков используемых методик, демонстрация возможности внедрения легко воспроизводимого метода, основанного на определении вариабельности ритма сердца. **Материал и методы.** Для анализа отобраны зарубежные статьи 2020–2024 гг. с использованием ключевых слов «cardiac autonomic neuropathy», «diagnosis» и «study» в поисковых системах Google Scholar, PubMed, Springer. Среди найденных материалов зоной интереса представлялись работы, описывающие клинические исследования по изучаемой патологии. **Результаты и их обсуждение.** В настоящее время КАН редко диагностируется в клинической практике, несмотря на ее важное прогностическое значение. В проанализированных работах диагностика КАН проводилась в связи с научным, а не клиническим интересом, а методы диагностики разнообразны. Признанные «золотым стандартом» кардиоваскулярные тесты являются трудно воспроизводимыми в крупных масштабах и у пациентов с множественной патологией. **Заключение.** Проблема КАН в практической медицине не уделяется должного внимания в связи с отсутствием единого легко воспроизводимого диагностического стандарта. Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма с ортостатическим тестом представляется перспективным методом диагностики этого патологического состояния с возможностью определения тяжести состояния и ответа на лечение.

Ключевые слова: кардиоваскулярная автономная нейропатия, диагностика, кардиоваскулярные тесты, вариабельность сердечного ритма.

Конфликт интересов. В.В. Удут является членом редакционной коллегии журнала «Сибирский научный медицинский журнал». Остальные авторы статьи заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках государственного задания № НИОКТР FGWM-2023-0005.

Автор для переписки. Пыхтунова Е.А., e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Для цитирования. Пыхтунова Е.А., Золотарев А.А., Ксенева С.И., Трифонова О.Ю., Удут В.В. Современное состояние проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии в клинической практике (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):47–57. doi: 10.18699/SSMJ20250405

Current state of the problem of diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in the clinical practice (literature review)

Е.А. Pykhtunova, A.A. Zolotarev, S.I. Kseneva, O.Yu. Trifonova, V.V. Udut

*Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg
Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634028, Tomsk, Lenina ave., 3*

Abstract

This literature review demonstrates the current state of the problem of diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy (CAN), the advantages and disadvantages of the techniques used, and the possibility of introducing an easily reproducible method. **Material and methods.** English-language articles from 2020–2024 using the keywords “cardiac autonomic

neuropathy”, “diagnosis” and “study” in Google Scholar, PubMed, Springer search engines were selected for analysis. Among the materials found, the area of interest was the works describing clinical studies on the pathology under study. **Results and discussion.** Currently, CAN is rarely diagnosed in clinical practice, despite its prognostic significance. In the analyzed works, CAN diagnosis was performed due to scientific rather than clinical interest, and the diagnostic methods themselves are heterogeneous. Recognized “gold standard” cardiovascular tests are difficult to reproduce on a large scale and in patients with multiple pathologies. **Conclusions.** The problem of CAN is not given due attention in practical medicine connectedly the lack of a single easily reproducible diagnostic standard. Spectral analysis of heart rate variability with orthostatic test seems to be a promising method of CAN diagnosis with the possibility to determine the severity of the condition and response to treatment.

Key words: cardiovascular autonomic neuropathy, diagnostics, cardiovascular reflex tests, heart rate variability.

Conflict of interest. V.V. Udut is a member of the editorial board of the journal “Siberian Scientific Medical Journal”. The other authors of the article declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.

Financing. The article was prepared within the framework of the state assignment No. NIOCTR FGWM-2023-0005.

Correspondence author. Pykhtunova E.A., e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Citation. Pykhtunova E.A., Zolotarev A.A., Kseneva S.I., Trifonova O.Yu., Udut V.V. Current state of the problem of diagnosing cardiovascular autonomic neuropathy in the clinical practice (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):47–57. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250405

Введение

Во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа (СД-2) и метаболического синдрома (МС). По данным Международной диабетической федерации (IDF), на 2021 г. 536,6 млн человек в мире (10,5 % взрослого населения) страдают СД-2, а к 2045 г. он будет определяться у каждого 8-го жителя планеты. Ожидаемый рост распространенности СД-2 составит 16 % [1]. К 2035 г. прогнозируется увеличение распространенности и преддиабетических состояний, в том числе МС, до 471 млн человек в мире [2]. В связи с масштабом пандемии МС и СД-2 актуальна диагностика не только данных патологических состояний, но и их осложнений, среди которых одним из наиболее жизнеугрожающих является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) – патологическое состояние, обусловленное нарушением регуляции сердечно-сосудистой деятельности вследствие повреждения волокон автономной нервной системы (АНС). В настоящее время КАН редко диагностируется ввиду отсутствия доступных легко воспроизводимых рутинных методов обследования. Распространенность КАН среди больных СД-2 составляет от 20 до 36 %, но, по некоторым данным, может достигать 90 % в связи с различием используемых методов обследования. КАН чаще встречается у пациентов старшего возраста и с большей продолжительностью СД-2 [3].

Первоначально считалось, что КАН является осложнением только СД, однако в последнее время накапливается все больше данных, указываю-

щих на распространенность данного патологического состояния среди людей с МС и ожирением [4], в связи с чем возрастает популяция лиц, нуждающихся в скрининге автономной дисрегуляции сердечно-сосудистой системы. В течении заболевания выделяют начальную (доклиническую) стадию и стадию клинических проявлений. Доклиническая стадия проявляется снижением вариабельности ритма сердца (ВРС), субъективно пациент не отмечает данных изменений. К клиническим проявлениям КАН относятся снижение переносимости физических нагрузок, тахикардия покоя, синдром постуральной тахикардии, ортостатическая гипотензия и «немая» ишемия миокарда [5]. КАН ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе жизнеугрожающих аритмий, сердечной недостаточности и смерти [6].

За клиническими проявлениями скрывается сложный патогенез КАН, в основе которого лежит диффузное поражение нервов, приводящее к нарушению функционального баланса между симпатической и парасимпатической иннервацией сердца. Установлено, что в развитии КАН важную роль играют гипергликемия и дислипидемия [7]. Подавляющее большинство исследователей полагают, что в рамках сложных взаимодействий именно гипергликемия является пусковым звеном данного патологического состояния [8]. Она запускает расстройства микроциркуляции, полиоловый путь утилизации глюкозы, неферментативное гликозилирование белков, увеличение производства активных форм кислорода (АФК)

с усилением окислительного стресса и тканевой гипоксией, реакции повреждения (рисунок) [9, 10].

Дополнительная роль в патогенезе отводится дислипидемии: повышение содержания триацилглицеридов приводит к увеличению образования незатерифицированных жирных кислот, которые метаболизируются путем бета-окисления, приводя к гиперпродукции ацетил-коэнзима А с последующим превращением его в токсичный ацилкарнитин, который способствует дегенерации нервного волокна. Липопротеиды низкой плотности окисляются с образованием АФК, приводя к метаболическому и окислительному стрессу [11, 12].

Следствием каскада сложных биохимических процессов является постепенное развитие картины заболевания. Самым ранним симптомом доклинической стадии КАН является снижение ВСР, обусловленное автономной дисрегуляцией вследствие диссеминированной нейрональной дегенерации малых волокон симпатической и парасимпатической нервной системы. В первую очередь угнетается вагусное влияние. Постепенно снижается чувствительность барорефлекса, что приводит к появлению клинических признаков. Клиническая стадия сначала проявляется симптомами преобладания симпатической активности в виде снижения толерантности к физическим нагрузкам и тахикардии покоя. При прогрессировании заболевания происходит ослабление симпатической иннервации, что проявляется отсутствием изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) даже в ответ на значительные

стрессовые стимулы. Далеко зашедший процесс симпатической недостаточности усугубляется ортостатической гипотензией [13].

Повреждение нервных волокон может быть частично обратимо, если КАН выявляется на ранних стадиях, что делает актуальным скрининг пациентов группы риска [14]. По этой причине целью обзора стал анализ литературных источников для оценки современного состояния проблемы в отношении методов диагностики КАН в мировой клинической практике. С опорой на полученные данные продемонстрированы преимущества способа ранней диагностики КАН у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями [15].

Материал и методы

Для анализа отобраны статьи открытого доступа 2020–2024 гг. с использованием ключевых слов «cardiac autonomic neuropathy», «diagnosis» и «study» в поисковых системах Google Scholar, PubMed, Springer. Основной зоной интереса выделены методы диагностики КАН в различных клинических исследованиях, дополнительно проведено ознакомление с полученными результатами исследований [16].

Результаты

Золотым стандартом диагностики КАН являются кардиоваскулярные рефлексорные тесты (cardiovascular autonomic reflex tests, CART) Ewing [17]. Исследование включает в себя два симпатических (реакция артериального давления



Обобщенная схема патогенеза инициации развития КАН

Generalized scheme of pathogenesis of initiation of cardiac autonomic neuropathy development

на ортостатическую пробу и изометрическую динамометрию) и три парасимпатических теста (реакция ЧСС на ортостатическую пробу, глубокое дыхание и маневр Вальсальвы). Предполагается трехкратное повторение каждого теста с вычислением среднего значения. Оценка результата производится по 2-балльной системе: 0 – норма, 1 – пограничный результат, 2 – патология. Критерием КАН считают патологические результаты двух и более тестов или сумму баллов автономной нейропатии > 4 .

К недостаткам применения CART относятся вероятность получения пограничного результата, сложный процесс процедуры исследования, высокая потребность в сотрудничестве с пациентом, а также значительные временные затраты [18]. Перечисленные сложности диагностики КАН с помощью CART затрудняют оценку прогрессирования данного заболевания и ответа на возможную терапию. К тому же отмечается, что вегетативные симптомы не являются чувствительными индикаторами КАН, а клинические проявления обычно возникают поздно и неспецифичны [19]. По этой причине ведется поиск новых диагностических методик. В настоящее время считается, что в дополнение к CART или самостоятельно для диагностики КАН может быть проведен анализ ВСР, показавший в исследованиях хорошие результаты даже по ультракоротким 10-секундным записям электрокардиограммы (ЭКГ) [20]. Рядом исследователей ВСР признана независимым методом диагностики КАН [21]. Для мониторинга тяжести вегетативных расстройств и отслеживания ответа на лечение предлагается использовать валидированный опросник COMPASS-31, так как полагают, что КАН коррелирует с другими автономными нейропатиями [22]. Также для диагностики тяжелой стадии КАН могла бы применяться позитронно-эмиссионная томография с ^{123}I -метайодбензилгуанидином, позволяющая выявлять симпатическую денервацию миокарда, однако данный метод сопряжен со значительными финансовыми затратами и радиационной нагрузкой.

Ниже представлены некоторые результаты проанализированных исследований с акцентом на методы диагностики КАН.

Диагностика КАН с использованием классического набора кардиоваскулярных рефлекторных тестов по Ewing

В исследовании S. Wadhera et al. [23] изучались возраст и продолжительность СД-2, распространенность КАН в группах пациентов с диабетической стопой и без нее. Показано, что у пациентов с диабетической стопой КАН выяв-

лялась чаще. Интересно, что больше половины пациентов без осложнений со стороны стоп также имели КАН, что указывает на необходимость рутинного обследования на наличие КАН у лиц с СД-2. Данные, полученные при изучении ассоциаций КАН с возможными факторами риска среди больных СД-2, свидетельствуют о высокой распространенности КАН (71,60 %) среди пациентов с ожирением [24]. Пациенты с тяжелой формой КАН имели более плохой гликемический контроль. Отчасти авторы это связывали с социально-экономическим статусом пациентов в силу низкого уровня приверженности к приему лекарств из-за финансовых трудностей. Однако полученные данные о взаимосвязи степени тяжести КАН с выраженностью ожирения позволили авторам сделать вывод, что контроль массы тела и уровня гликемии могут быть ключевыми точками воздействия для снижения заболеваемости и прогрессирования КАН.

A. Jeyaseeli et al. [25] сравнивали метаболические показатели пациентов с СД-2 при наличии и отсутствии КАН; содержание гликированного гемоглобина, глюкозы и триглицеридов плазмы крови натощак, триглицерид-глюкозный индекс ($\ln(\text{содержание триглицеридов (мг/100 мл)} \times \text{содержание глюкозы (мг/100 мл)})/2$), ИМТ и окружность талии у первых были значительно больше. Авторами сделан вывод, что триглицерид-глюкозный индекс может быть использован для прогнозирования возникновения КАН у пациентов с СД-2. В работе [26] продемонстрирована высокая распространенность КАН при наличии язв диабетической стопы. Ампутация и смертность были одинаковыми в группах участников с КАН и без нее. При многовариантном анализе конкурирующих рисков наличие КАН ассоциировалось с увеличением времени заживления язв диабетической стопы в 2 раза.

Z.A. Sayiner et al. установили, что у больных СД-2 частота встречаемости экзокринной недостаточности поджелудочной железы составляет 65,5 % [27]. Выявлена статистически значимая корреляция между степенью выраженности КАН и уровнем панкреатической эластазы-1 в кале как маркера экзокринной недостаточности поджелудочной железы. Предполагается, что нарушение секреции экзокринных гормонов в поджелудочной железе, вызванное ухудшением энтеропанкреатических рефлексов, вторично по отношению к автономной дисфункции. В исследовании, проведенном A.M. Adebisi et al. [28], определяли частоту встречаемости КАН у взрослых людей с эпилепсией, так как известно, что вегетативные проявления часто сопровождают генерализованные тонико-клонические и парциальные припад-

ки. Обнаружено, что КАН в 52 % случаев встречается у взрослых людей с эпилепсией, наиболее часто при длительно существующей и рефрактерной к медикаментозному лечению эпилепсии. Авторами сделан вывод, что рутинный скрининг этих пациентов мог бы помочь в раннем выявлении автономной дисфункции.

C.N. Nganou-Gnindjio et al. [29] описали течение КАН в группе молодых камерунских пациентов с СД-1. КАН определялась у 96,7 % обследованных, однако в большинстве случаев не достигала тяжелой стадии (1,7 % случаев). Наиболее частыми клиническими признаками были непереносимость физической нагрузки и тахикардия покоя. Данные симптомы присутствовали у 20 % исследуемых. Авторы акцентировали внимание на важности оценки сердечных вегетативных рефлексов в динамике в связи с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений даже у молодых пациентов с СД. A.S. Abdalrada et al. удалось разработать модель машинного обучения, обладающую хорошим потенциалом для выявления КАН на ранней стадии с помощью тестов по Ewing [30]. Авторы статьи выразили уверенность, что их модель может быть полезна для медицинских работников для прогнозирования возникновения КАН у пациентов с СД, мониторинга прогрессирования и своевременного вмешательства.

Диагностика КАН с применением сокращенного набора кардиоваскулярных рефлекторных тестов по Ewing

В приведенных ниже исследованиях авторы использовали часть кардиоваскулярных тестов – реакцию ЧСС и артериального давления на положение стоя, реакцию ЧСС на глубокое дыхание и на маневр Вальсальвы; тест реакции артериального давления на изометрическую динамометрию не использовался, так как, по некоторым данным, он считается устаревшим. T.M.E. Davis et al. [31] не получили убедительных доказательств того, что КАН является независимым предиктором ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности при относительно длительном периоде наблюдения у пациентов с СД-2. E. Maddaloni et al. [32] отметили более низкую распространенность КАН при LADA-диабете (в 2,7 раза) по сравнению с группой с СД-2 с аналогичной продолжительностью заболевания, при этом в группах пациентов с LADA и СД-1 она оказалась одинаковой. Эти данные свидетельствуют о том, что различный риск развития КАН может быть связан с особенностями патогенеза и клинического течения аутоиммунного и неаутоиммунного диабета.

В исследовании V. Potockova et al. [33] ставили перед собой задачу продемонстрировать возможность использования теплового количественного сенсорного тестирования в качестве скринингового инструмента для отбора пациентов с СД-2 с повышенным риском развития КАН. У больных СД-2 и КАН отмечалось повышение порога тепловой чувствительности и значительное снижение порога холодовой чувствительности по сравнению с пациентами без КАН. Авторами продемонстрировано, что поражение чувствительных волокон по результатам количественного сенсорного тестирования ассоциировано с развитием КАН и может использоваться в качестве скринингового инструмента для выявления пациентов группы риска развития КАН перед CART.

Диагностика КАН с применением классического набора кардиоваскулярных рефлекторных тестов по Ewing и оценкой автономной дисфункции с помощью дополнительных методов

K.A. Lee et al. [34] определяли связи между параметрами ВСР и эхокардиографии у пациентов с СД-2. Проводили анализ спектральной плотности мощности и временных компонентов ВСР (SDNN, rMSSD, VLF, LF, HF). Сделан вывод о том, что диастолическая дисфункция чаще встречается у пациентов с СД-2, осложненным КАН, чем у пациентов без КАН. В исследовании A.S. Balcioglu et al. [35] показали, что лечение дапаглифлозином, ингибитором натрий-глюкозного котранспортера-2, в течение 24 недель привело к улучшению временных показателей ВСР (SDNN, rMSSD), а также к снижению частоты и доли преждевременных желудочковых сокращений у пациентов с СД-2 и возможным и подтвержденным КАН.

J. Bai et al. [36] исследовали корреляции между сывороточным уровнем витамина D и КАН у пациентов с метаболическими нарушениями. Проводился анализ спектральных (LF, HF и LF/HF) и временных (SDNN, SDANN, rMSSD) характеристик ВСР на основе 24-часового мониторинга ЭКГ. Продemonстрировано, что содержание 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови значительно коррелирует с выраженностью проявлений КАН у пациентов с метаболическими нарушениями, особенно среди лиц, у которых оно меньше 25 нмоль/л. Авторами высказано предположение, что коррекция дефицита витамина D может снизить развитие КАН в этой группе пациентов.

A. Bernjak et al. [37] изучали влияние стандартизированного симпатического стимула (инкрементная инфузия адреналина/эпинефрина) на реполяризацию сердца у людей с СД-1 с нормаль-

ной автономной функцией, субклинической автономной нейропатией и установленной автономной нейропатией, определяли чувствительность барорецепторов. У пациентов с верифицированной КАН отмечалась аномальная реполяризация при более низких концентрациях адреналина. Авторы связали это с адренергической гиперчувствительностью при денервации, вследствие чего такие больные могут быть подвержены большему риску аритмий в ответ на физиологические симпатoadреналовые нагрузки, такие как стресс или гипогликемия.

V. Michou et al. [38] исследовали влияние домашней тренировочной программы на выраженность КАН и метаболический профиль у больных СД-2, проходящих гемодиализ. Проводили анализ спектральных (TP, VLF, LF, HF и LF/HF) и временных (SDNN, rMSSD) характеристик BCP на основе 24-часового мониторингирования ЭКГ. Авторами продемонстрировано, что 6-месячная программа домашних упражнений оказывает благоприятное воздействие на автономную функцию сердца и функциональные возможности у пациентов с КАН, проходящих гемодиализ. P. Kulshreshtha et al. [39] предприняли попытку определить потенциал упрощенного кардиоваскулярного теста в качестве маркера КАН у пациентов с фибромиалгией. Фибромиалгия ассоциирована с распространенной автономной дисфункцией, поэтому важной задачей является своевременная диагностика сопутствующих клинических состояний данной патологии, в том числе КАН. Исследователи провели расчет дельты ЧСС, представляющей собой среднее значение разницы максимального и минимального ЧСС, зарегистрированного во время трех последовательных дыхательных циклов. По результатам данный показатель продемонстрировал высокую чувствительность для диагностики КАН.

Диагностика КАН с использованием сокращенного набора кардиоваскулярных рефлекторных тестов по Ewing и оценкой автономной дисфункции с помощью дополнительных методов

В исследовании C.S. Hansen et al. [40] оценивалась взаимосвязь КАН при СД-1 с нарушениями метаболизма трикарбоновых кислот, липидов и глюкозы. Для диагностирования КАН использовали четыре теста по Ewing, описанных выше; дополнительно проводили анализ временных показателей BCP (SDNN) на основе 5-минутной записи ЭКГ. Показано, что метаболические пути, включающие трикарбоновые кислоты, производные жирных кислот, фосфатидилхолины и производные глюкозы ассоциированы с КАН при

СД-1. Высказано предположение, что эти пути могут оказаться будущими модифицируемыми факторами риска КАН. T. Bjerre-Christensen et al. [41] изучали связи между КАН и снижением функции почек при СД-1. Для диагностики КАН использовали три теста автономной функции по Ewing: реакция ЧСС на положение стоя, на глубокое дыхание и на маневр Вальсальвы. Кроме того, анализировали временные характеристики BCP (SDNN) на основе ЭКГ продолжительностью 2 минуты. Выявлены ассоциации КАН с увеличением альбуминурии у лиц с СД-1. Авторы заключили, что автономная дисфункция может выступать в качестве потенциального маркера прогрессирования диабетической болезни почек.

Диагностика КАН с использованием показателей BCP

A.D. Kaze et al. [42] изучили ассоциации показателей КАН с риском развития немого инфаркта миокарда в большой выборке взрослых с СД-2 из исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) без исходных атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. КАН диагностировали с помощью анализа временных показателей BCP (SDNN, rMSSD) на основе оцифрованной 12-канальной ЭКГ за 10 с. У пациентов с низкой BCP ИМТ, содержание гликированного гемоглобина, продолжительность СД-2 были больше, а уровень липопротеинов высокой плотности и расчетная скорость клубочковой фильтрации – меньше. В течение среднего периода наблюдения 4,9 года у 73 пациентов развился немой инфаркт миокарда. Авторы сделали однозначный вывод, что низкая BCP связана с высоким риском немого инфаркта миокарда.

В исследовании K.J. Hari Prakash et al. [43] проводилась оценка взаимосвязи между жесткостью артерий, функцией эндотелия, КАН и диабетической ретинопатией. КАН оценивали с использованием анализа временных (SDNN, rMSSD) и спектральных (HF, LF/HF) показателей BCP на основе ЭКГ во II отведении в течение 5 минут. В группе пациентов с диабетической ретинопатией в сравнении с группой без данной патологии отмечались низкие показатели BCP (SDNN, rMSSD и HF) в сочетании с высокой скоростью распространения пульсовой волны «плечо–лодыжка».

A. El Tantawy et al. [44] стремились установить потенциальную взаимосвязь между соотношением низких и высоких частот (LF/HF) и КАН, определить возможный прогностический срез соотношения LF/HF для раннего выявления КАН. В этом исследовании участниками были дети с СД-1. Проведен анализ спектральных (LF, HF

и LF/HF) и временных (SDNN, PNN50, rMSSD) характеристик BCP на основе ЭКГ. Полученные данные свидетельствовали о том, что у лиц с СД-1 изменена BCP в виде уменьшения общей вариабельности SDNN, мощности HF и rMSSD, что отражает снижение парасимпатической модуляции. Кроме того, обнаружено, что соотношение LF/HF и LF значительно увеличены в группе больных СД-1 по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о нарушении баланса вегетативной модуляции сердца в сторону симпатической гиперактивности и снижения парасимпатической модуляции у детей с СД-1.

Обсуждение

В большей части проанализированных работ критериями исключения являлись наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, прием медикаментов, способных прямо или косвенно влиять на автономную функцию, невозможность выполнения кардиоваскулярных тестов по любой причине. Данные условия демонстрируют ограничения клинического применения CART. Для диагностики КАН в рассмотренных исследованиях в основном использовали пять стандартных тестов оценки автономной функции по Ewing (63,6 %), из них в половине работ данный способ был единственным, а в половине применялись дополнительные методы. К дополнительным методам относились анализ частотных (TP, HF, LF, VLF) и временных (PNN50, rMSSD, SDANN, SDNN) характеристик BCP, тест холодного давления, соотношение экспираторной и инспираторной ЧСС, тест на чувствительность барорецепторов. В 36,4 % работ для диагностики КАН применялся сокращенный набор кардиоваскулярных рефлекторных тестов или анализ BCP.

Общепризнанно, что исследование сердечно-сосудистых вегетативных рефлекторных тестов может быть не выполнимо в крупных масштабах, и основные профессиональные сообщества согласны с использованием показателей BCP для определения КАН [45]. К настоящему времени разработаны глубокие теоретические основы анализа BCP и внедрены специальные диагностические системы. В нашей практике используется медицинская диагностическая система «Поли-Спектр» («Нейрософт», Иваново), в которой оценка вегетативного тонуса происходит по спектральному анализу BCP с возможностью оценки и временных показателей в соответствии с Международным стандартом (1996 г.). Для диагностики КАН проводится запись ЭКГ в покое и при выполнении ортостатического теста – реакции ЧСС на вставание. Этот тест является наи-

более легко контролируемым, объективным, воспроизводимым, не зависит от возраста или ЧСС в состоянии покоя, хорошо коррелирует с коэффициентом Вальсальвы и изменением ЧСС в ответ на глубокое дыхание [46].

Значительной проблемой представляется широкий запрос на единый стандарт интерпретации результатов BCP: в зарубежной литературе вне зависимости от продолжительности записи ЭКГ значительное внимание уделяется временным характеристикам, а спектральный анализ, преимуществом которого, по мнению Е.А. Березного и соавт. [47], является его точность в отношении вклада симпатического и парасимпатического отделов АНС, игнорируется. Отличается и условное разделение на частоты в зарубежной и отечественной литературе. По действующим американским рекомендациям 1996 г. предложены следующие частотные диапазоны: высокочастотный HF – 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с), низкочастотный LF – 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с), очень низкочастотный VLF – 0,04–0,003 Гц (25–333 с) [48]. По замечанию Р.М. Баевского, при коррекции данных показателей на короткие записи следует использовать другие значения: HF – 0,4–0,15 Гц (2,5–6,6 с), LF – 0,15–0,04 Гц (6,6–25 с), VLF – 0,04–0,015 Гц (25–66,0 с) [49]. Не однозначно и значение каждого частотного показателя. В этом вопросе можно положиться на колоссальный опыт отечественных ученых. Считается, что HF-волны связаны с влиянием блуждающего нерва на сердечный ритм и отображают влияние парасимпатических стимулов. Мощность LF характеризует активность симпатических влияний на ЧСС. VLF отражает влияние высших вегетативных центров на сердечно-сосудистый подкорковый центр, используется в качестве маркера выраженности взаимосвязи автономных (сегментарных) уровней регуляции системы кровообращения с надсегментарными, в том числе с гипоталамо-гипофизарным (гуморально-метаболический) и корковым (центрально-эрготропный) уровнем [50].

Соответственно, при проведении BCP возможна оценка влияния симпатического отдела АНС и надсегментарных структур на ритм сердца как в покое, так и на фоне физической активности (ортостатической пробы), что легло в основу разработанного в нашей клинике метода диагностики КАН. Проводится фоновое исследование BCP в положении лежа в течение 5 минут, затем выполняется ортостатическая проба в течение 5 минут с последующим спектральным анализом и расчетом относительных спектральных показателей. При выявлении отношения $\% LF_{\text{ортостатическая проба}} / \% LF_{\text{фон}}$ менее 1,0 в со-

четании с отношением $\% VLF_{\text{ортопроба}} / \% VLF_{\text{фон}}$ более 1,0 диагностируется КАН даже до появления клинических симптомов. Данный метод позволяет проводить определение стадии КАН по степени угнетения активности симпатического отдела АНС при наличии преобладания влияния надсегментарных структур на сердечный ритм [51]. При одновременном значении отношения $\% VLF_{\text{ортопроба}} / \% VLF_{\text{фон}}$ более 1,0 и $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}}$ менее 1,0 стадирование КАН представляется следующим образом:

I стадия: $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}} = 0,99-0,80$;

II стадия: $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}} = 0,79-0,50$;

III стадия: $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}} < 0,49$.

При одновременном определении величин отношения $\% VLF_{\text{ортопроба}} / \% VLF_{\text{фон}}$ и отношения $\% LF_{\text{ортопроба}} / \% LF_{\text{фон}}$ менее 1,0, диагностируется атипичная форма КАН.

К широкому применению предлагается описанный метод, который позволит не только провести диагностику КАН, но и оценить состояние пациента в динамике. Он легко воспроизводится, не требует длительной подготовки пациента и обучения персонала.

Заключение

По результатам детального анализа информации из использованных источников, клинических наблюдений и собственного опыта определяется парадоксальная ситуация: большинство исследователей и в первую очередь клиницистов КАН как сформировавшемуся синдрому, чреватому высоким риском развития жизнеугрожающих состояний и фатальных осложнений, уделяют недостаточно внимания. Причина этому видится в отсутствии чувствительных, специфичных и воспроизводимых диагностических критериев, приемлемых для клинической практики. А выявление КАН по результатам ее клинических проявлений – это запаздывающая диагностика синдрома по патогенетически связанным с ним развившимся осложнениям.

«Золотой стандарт» диагностики КАН по Ewing с проведением и анализом результатов кардиоваскулярных рефлекторных тестов практически невыполним в клинике из-за значительных временных затрат и риска получения пограничного результата у пациентов с сочетанными заболеваниями. Определенные (большие) надежды возлагались на результаты оценки временных характеристик ВСР, но даже их спектральный анализ не обеспечил должной специфичности и чувствительности тесту в силу отсутствия возможности определения реактивности звеньев автономной регуляции функций.

В своих исследованиях для оценки реактивности звеньев АНС мы добавили ортостатическую пробу, что позволило повысить чувствительность и специфичность спектрального анализа ВСР в диагностике КАН, определении ее стадийности и ответа на лечение.

Список литературы / References

1. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. 135 p.
2. Eleftheriadou A., Williams S., Nevitt S., Brown E., Roylance R., Wilding J.P.H., Cuthbertson D.J., Alam U. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2021;64(2):288–303. doi: 10.1007/s00125-020-05316-z
3. Goh J.K., Koh L. Evaluating treatment options for cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetol. Int.* 2023;14(3):224–242. doi: 10.1007/s13340-023-00629-x
4. Zilliox L.A., Russell J.W. Is there cardiac autonomic neuropathy in prediabetes? *Auton. Neurosci.* 2020;229:102722. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102722
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., ... Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сах. диабет*. 2023;26(2):1–157. doi: 10.14341/DM13042
6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Bezlepina O.B., Peterkova V.A., Artemova E.V., Bardjugov P.S., Beshlieva D.D., ... Jaroslavtseva M.V. Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):1–157. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13042
7. Lamotte G. Recent updates in autonomic research: new insights into vagal nerve activity during exercise, cardiac autonomic neuropathy and silent myocardial infarction in diabetes, and timing of orthostatic blood pressure change and future risk of dementia. *Clin. Auton. Res.* 2023;33(6):619–621. doi: 10.1007/s10286-023-00999-x
8. Gujjar P., Ravikumar Y.S., Nagendra L., Boro H., Bhattacharya S. Cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: A case-control study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2023;27(4):325–329. doi: 10.4103/ijem.ijem_50_23
9. Tang G., Pi L., Guo H., Hu Z., Zhou C., Hu Q., Peng H., Xiao Z., Zhang Z., Wang M., ... Li G. Naringin relieves diabetic cardiac autonomic neuropathy mediated by P2Y14 receptor in superior cervical ganglion. *Front. Pharmacol.* 2022;13:873090. doi: 10.3389/fphar.2022.873090

9. Goldney J., Sargeant J.A., Davies M.J. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia*. 2023;66(10):1832–1845. doi: 10.1007/s00125-023-05988-3
10. Sudo S.Z., Montagnoli T.L., Rocha B.S., Santos A.D., de Sá M.P.L., Zapata-Sudo G. Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: impact on heart function and prognosis. *Biomedicines*. 2022;10(12):3258. doi: 10.3390/biomedicines10123258
11. Callaghan B.C., Gallagher G., Fridman V., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*. 2020;63(5):891–897. doi: 10.1007/s00125-020-05085-9
12. Bakkar N.Z., Dwaib H.S., Fares S., Eid A.H., Al-Daheri Y., El-Yazbi A.F. Cardiac autonomic neuropathy: a progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9005. doi: 10.3390/ijms21239005
13. Ахмеджанова Л.Т., Мандра Е.В., Перетечикова А.В., Солоха О.А., Чернышева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия: современные подходы к диагностике и лечению. *Эффектив. фармакотерапия*. 2022;(18):32–38. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-32-32-38
- Akhmedzhanova L.T., Mandra E.V., Peretechikova A.V., Solokha O.A., Chernysheva E.A. Diabetic autonomic neuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2022;(18):32–38. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-32-32-38
14. Wooton A.K., Melchior L. Diabetes-associated cardiac autonomic neuropathy. *Nurse Pract.* 2020;45(2):24–31. doi: 10.1097/01.NPR.0000651104.30787.7a
15. Удут В.В., Ксенева С.И., Бородулина Е.В., Трифонова О.Ю. Способ ранней диагностики кардиальной автономной нейропатии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. Пат. 2585741 РФ; опубл. 10.06.2016.
- Udut V.V., Kseneva S.I., Borodulina E.V., Trifonova O.Yu. Method for early diagnosis of autonomic cardiac neuropathy in patients with arterial hypertension and metabolic disorders. Patent 2585741 RF; published 10.06.2016. [In Russian].
16. Кулакова Е.Н., Настаушева Т.Л., Кондратьева И.В. Систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoring review: история, теория и практика. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2021;20(3):210–222. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2271
- Kulakova E.N., Nastaushcheva T.L., Kondrat'eva I.V. Scoping review methodology: history, theory and practice. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;20(3):210–222. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v20i3/2271
17. Clarke B.F., Ewing D.J., Campbell I.W. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*. 1979;17(4):195–212. doi: 10.1007/BF01235856
18. Guo S., Wang W., Huang H., Bi Y., Jin Y., Li C., Zhu D., Wang L. Quantitative sensory testing can effectively predict cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2021;58(11):1541–1549. doi: 10.1007/s00592-021-01744-4
19. Serdarova M., Dimova R., Chakarova N., Grozeva G., Todorova A., Tankova T. Relationship between cardiac autonomic neuropathy and cardio-metabolic risk profile in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;174:108721. doi: 10.1016/j.diabetes.2021.108721
20. Irlík K., Aldosari H., Hendel M., Kwien-dacz H., Piaśnik J., Kulpa J., Ignacy P., Boczek S., Herba M., Kegler K., ... Nabrdalik K. Artificial intelligence-enhanced electrocardiogram analysis for identifying cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2024;26(7):2624–2633. doi: 10.1111/dom.15578
21. Wooton A.K., Melchior L. Diabetes-associated cardiac autonomic neuropathy. *Nurse Pract.* 2020;45(2):24–31. doi: 10.1097/01.NPR.0000651104.30787.7a
22. Kaur D., Tiwana H., Stino A., Sandroni P. Autonomic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):10–21. doi: 10.1002/mus.27048
23. Wadhwa S., Rastogi A., Dutta P., Gupta A., Bhadada S.K. Age and disease duration independent cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetic foot complications: case-control study. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2022;26(4):362–371. doi: 10.4103/ijem.ijem_99_22
24. Meher M., Panda J.K. Impact of glycemic control over cardiac autonomic neuropathy. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2020;19(2):1339–1344. doi: 10.1007/s40200-020-00653-7
25. Jeyaseeli A., Mathivanan D., Prabakaran A. Assessment of triglyceride glucose index in type 2 diabetes mellitus patients with and without cardiac autonomic neuropathy. *Cureus*. 2023;15(7):e42541. doi: 10.7759/cureus.42541
26. Farrow F., Fountoulakis N., Cummins K., Sharma A., Mahmood R., Vas P., Thomas S., Karalliedde J. Cardiac autonomic neuropathy is associated with improved diabetic foot ulcer healing: a single centre prospective cohort study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2021;129(12):895–898. doi: 10.1055/a-1158-9130
27. Sayiner Z.A., Uyar N., Yıldırım A.E. Relationship between pancreas exocrine insufficiency and cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Turk. J. Gastroenterol.* 2021;32(5):481–487. doi: 10.5152/tjg.2021.19373
28. Adebisi A.M., Komolafe M.A., Idowu A.O., Omon H.E., Ogunniyi A. Cardiac autonomic neuropathy in adult epilepsy patients in a tertiary hospi-

- tal in South-Western Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.* 2020;23(10):1437–1442. doi: 10.4103/njcp.njcp_73_20
29. Nganou-Gnindjio C.N., Déhayem Yefou M., Wafeu Sadeu G., Nanseu A.M., Sobngwi E. Étude de la fréquence et des caractéristiques de la neuropathie autonome cardiaque chez un groupe d'adolescents et de jeunes adultes diabétiques de type 1 camerounais [Screening of cardiac autonomic neuropathy in a group of adolescents and young adult Cameroonians with type 1 diabetes]. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2022;71(1):17–20. doi: 10.1016/j.ancard.2021.04.003
30. Abdalrada A.S., Abawajy J., Al-Quraisi T., Islam S.M.S. Prediction of cardiac autonomic neuropathy using a machine learning model in patients with diabetes. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2022;13:20420188221086693. doi: 10.1177/20420188221086693
31. Davis T.M.E., Tan E., Davis W.A. Prevalence and prognostic significance of cardiac autonomic neuropathy in community-based people with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024;23(1):102. doi: 10.1186/s12933-024-02185-3
32. Maddaloni E., Moretti C., Del Toro R., Sterpetti S., Ievolella M.V., Arnesano G., Strollo R., Briganti S.I., D'Onofrio L., Pozzilli P., Buzzetti R. Risk of cardiac autonomic neuropathy in latent autoimmune diabetes in adults is similar to type 1 diabetes and lower compared to type 2 diabetes: A cross-sectional study. *Diabet. Med.* 2021;38(2):e14455. doi: 10.1111/dme.14455
33. Potockova V., Mala S., Hoskovicova L., Capek V., Nedelka T., Riedlbauchova L., Baumgartner D., Mensova L., Mazanec R. Thermal quantitative sensory testing as a screening tool for cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Brain Behav.* 2022;12(3):e2506. doi: 10.1002/brb3.2506
34. Lee K.A., Kim Y.J., Park T.S., Lee J.H., Jin H.Y. The association between cardiac autonomic neuropathy and heart function in type 2 diabetic patients. *Somatosens. Mot. Res.* 2020;37(3):149–156. doi: 10.1080/08990220.2020.1756245
35. Balcioglu A.S., Çelik E., Şahin M., Göçer K., Aksu E., Aykan A.Ç. Dapagliflozin improves cardiac autonomic function measures in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Anatol. J. Cardiol.* 2022;26(11):832–840. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1934
36. Bai J., Zhang Y., Li L., Yang H., Yang Y., Lv H. Relationship between vitamin D status and cardiac autonomic neuropathy in prediabetes. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2022;31(4):759–767. doi: 10.6133/apjcn.202212_31(4).0018
37. Bernjak A., Chow E., Robinson E.J., Freeman J., Marques J.L.B., Macdonald I.A., Sheridan P.J., Heller S.R. Influence of cardiac autonomic neuropathy on cardiac repolarisation during incremental adrenaline infusion in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2020;63(5):1066–1071. doi: 10.1007/s00125-020-05106-7
38. Michou V., Liakopoulos V., Roumeliotis S., Roumeliotis A., Anifanti M., Tsamos G., Papagianini A., Zempekakis P., Deligiannis A., Kouidi E. Effects of home-based exercise training on cardiac autonomic neuropathy and metabolic profile in diabetic hemodialysis patients. *Life (Basel)*. 2023;13(1):232. doi: 10.3390/life13010232
39. Kulshreshtha P., Deepak K.K., Yadav R.K., Mukherjee D. Cardiac autonomic neuropathy in fibromyalgia: Revisited. *J. Back. Musculoskelet. Rehabil.* 2022;35(1):111–117. doi: 10.3233/BMR-200209
40. Hansen C.S., Suvaival T., Theilade S., Mattila I., Lajer M., Trošt K., Ahonen L., Hansen T.W., Legido-Quigley C., Rossing P., Ahluwalia T.S. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes is associated with disturbances in tca, lipid, and glucose metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:831793. doi: 10.3389/fendo.2022.831793
41. Bjerre-Christensen T., Winther S.A., Tofte N., Theilade S., Ahluwalia T.S., Lajer M., Hansen T.W., Rossing P., Hansen C.S. Cardiovascular autonomic neuropathy and the impact on progression of diabetic kidney disease in type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021;9(1):e002289. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002289
42. Kaze A.D., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Cardiac autonomic dysfunction and risk of silent myocardial infarction among adults with type 2 diabetes. *Am. Heart J.* 2023;12(20):e029814. doi: 10.1161/JAHA.123.029814
43. Hari Prakash K.J., Parija S., Kar M. Assessment of the relationship of systemic vascular dysfunction and cardiac autonomic neuropathy (CAN) with diabetic retinopathy. *J. Family Med. Prim. Care*. 2023;12(12):3236–3241. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_909_23
44. El Tantawy A., Anwar G., Esmail R., Zekri H., Mahmoud S., Samir N., Fathalla A., Maher M., Abdel-Massih A.F. Cardiac autonomic neuropathy linked to left ventricular dysfunction in type 1 diabetic patients. *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2022;11(4):e0272. doi: 10.1097/XCE.0000000000000272
45. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. doi: 10.2337/dc16-2042
46. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann. Intern. Med.* 1980;92(2 Pt 2):308–11. doi: 10.7326/0003-4819-92-2-308
47. Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. СПб.: Нео, 2005. 143 с.

Bereznyi E.A., Rubin A.M., Utekhina G.A. Practical cardiorythmography. Saint Petersburg: Neo, 2005: 143 p. [In Russian].

48. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043–1065.

49. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В., Гаврилушкин А.П., Довгалецкий П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов Ю.Н., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестн. аритмол.* 2001;(24);65–87.

Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V., Gavrilushkin A.P., Dovgalevskii P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Prilutskii D.A., Semenov Yu.N., Fedorov V.F., Fleishman A.N., Medvedev M.M. Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (methodological recommendations). *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2001;(24);65–87. [In Russian].

50. Попова М.А., Чистова В.В., Щербак А.Э. Вариабельность ритма сердца и гемодинамические реакции у педагогов, перенесших COVID-19. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(3):191–204. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_22

Popova M.A., Chistova V.V., Shcherbakova A.E. Heart rate variability and hemodynamic response in teachers who had COVID-19. *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(3):191–204. [In Russian]. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_22

51. Удут В.В., Ксенева С.И., Трифонова О.Ю. Способ определения стадии кардиальной автономной нейропатии вне зависимости от наличия ее клинических проявлений у пациентов с метаболическим синдромом. Пат. 2817843 РФ; опублик. 22.04.2024.

Udut V.V., Kseneva S.I., Trifonova O.Yu. Method for staging cardiac autonomic neuropathy regardless of its clinical manifestations in patients with metabolic syndrome. Patent 2817843 RF; published 22.04.2024. [In Russian].

Сведения об авторах:

Пыхтунова Екатерина Александровна, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Золотарев Алексей Александрович, ORCID: 0009-0004-8878-9524, e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Ксенева Светлана Игоревна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru

Трифорова Ольга Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru

Удут Владимир Васильевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Pykhtunova, ORCID: 0009-0003-8741-0722, e-mail: p.ekaterina92@mail.ru

Aleksey A. Zolotarev, ORCID: 0009-0004-8878-9524, e-mail: zolotarevf_aleksey@inbox.ru

Svetlana I. Kseneva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5448-3752, e-mail: viksbest@mail.ru

Olga Yu. Trifonova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9425-5765, e-mail: trifonova61@mail.ru

Vladimir V. Udut, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-3829-7132, e-mail: udutv@mail.ru

Поступила в редакцию 12.03.2025

После доработки 06.06.2025

После повторной доработки 16.07.2025

Принята к публикации 16.07.2025

Received 12.03.2025

Revision received 06.06.2025

Second revision received 16.07.2025

Accepted 16.07.2025

Особенности цитокинового статуса в патогенезе детского церебрального паралича и возможности физической реабилитации

Т.Н. Щербинина

*НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации
297412, г. Евпатория, ул. Маяковского, 6*

Резюме

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одной из ведущих причин инвалидизации в детском возрасте. В ряде случаев данная патология существенно снижает качество жизни пациентов и требует комплексного междисциплинарного подхода к лечению, поэтому крайне актуальны задачи ранней диагностики, профилактики и коррекции ее осложнений. Для разработки эффективных стратегий лечения необходимо понимать не только этиологические факторы, но и патогенетические механизмы, лежащие в основе заболевания. Последнее время особая роль уделяется проблеме персистирующего воспаления в результате активации микроглии у пациентов с ДЦП после органического повреждения мозга. Все больше данных свидетельствует о том, что дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в головном мозге усугубляет нейрональное повреждение и ухудшает реабилитационный прогноз. Дальнейшие исследования нейровоспаления необходимы для выявления ключевых мишеней и разработки новых подходов физической реабилитации пациентов с ДЦП. Цель данного обзора – представить современные данные по проблеме нейровоспаления у пациентов с ДЦП и возможные точки воздействия методами физической реабилитации.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, цитокины, биомаркеры, реабилитация.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Щербинина Т.Н., e-mail: tn9512@mail.ru

Для цитирования. Щербинина Т.Н. Особенности цитокинового статуса в патогенезе детского церебрального паралича и возможности физической реабилитации. Сиб. науч. мед. ж. 2025;45(4):58–64. doi: 10.18699/SSMJ20250406

Features of cytokine status in the pathogenesis of cerebral palsy and possibilities of physical rehabilitation

T.N. Shcherbinina

*Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy, and Medical Rehabilitation
297412, Yevpatoria, Mayakovskogo st., 6*

Abstract

Cerebral palsy (CP) is one of the leading causes of disability in childhood. In many cases, this condition significantly reduces patients' quality of life and requires a comprehensive interdisciplinary treatment approach, therefore, early diagnosis, prevention, and correction of its complications are of great importance. Developing effective treatment strategies requires an understanding not only of the etiological factors but also of the pathogenetic mechanisms underlying the disease. In recent years, persistent inflammation due to microglial activation following organic brain damage has been recognized as a key factor in CP pathogenesis. Growing evidence suggests that an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain exacerbates neuronal damage and worsens rehabilitation outcomes. Further research on neuroinflammation is essential for identifying key therapeutic targets and developing new approaches to the physical rehabilitation of patients with CP. This review aims to present current data on the problem of neuroinflammation in CP patients and potential intervention points for physical rehabilitation methods.

Key words: cerebral palsy, cytokines, biomarkers, rehabilitation.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author. Shcherbinina T.N., e-mail: tn9512@mail.ru

Citation. Shcherbinina T.N. Features of cytokine status in the pathogenesis of cerebral palsy and possibilities of physical rehabilitation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):58–64. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250406

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой мультифакторное заболевание, которое возникает в результате повреждения головного мозга на антенатальном, перинатальном или раннем постнатальном этапе развития и приводит к стойким двигательным нарушениям и коморбидным состояниям, требующим долгосрочной реабилитации. Частота встречаемости ДЦП варьирует в пределах 1,5–5 случаев на 1000 новорожденных, а общая распространенность в мировой популяции достигает 17 млн человек [1–3]. Это состояние является одной из ведущих причин детской инвалидности, существенно снижает качество жизни пациентов и требует комплексного подхода, включающего участие специалистов различных направлений [4]. Лечение и реабилитация проводятся мультидисциплинарной командой, в состав которой входят врачи, хирурги, физиотерапевты, эрготерапевты, психологи, социальные работники, логопеды и педагоги [5]. Однако, несмотря на достижения в лечении, функциональный прогноз остается ограниченным.

В последние годы особое внимание уделяется роли персистирующего нейровоспаления в патогенезе ДЦП. Исследования показывают, что хроническая активация микроглии и дисрегуляция цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, способствуют прогрессированию нейродегенерации, нарушению нейропластичности и ухудшению двигательных функций. Однако механизм этих процессов до конца не изучен, а степень их влияния на эффективность реабилитационных мероприятий остается предметом научных дискуссий [6–8]. Молекулярные исследования позволяют глубже понять биологические основы заболевания и разработать персонализированные стратегии лечения и реабилитации, спрогнозировать исходы и повысить эффективность физических методов реабилитации. Настоящий обзор направлен на систематизацию современных данных о роли цитокинов в патогенезе ДЦП и влиянии физических методов реабилитации на воспалительный статус пациентов. В рамках работы рассматриваются ключевые механизмы нейровоспаления и их влия-

ние на двигательную дисфункцию, особенности цитокинового профиля у пациентов с ДЦП, влияние различных методов реабилитации (лечебная физкультура, физиотерапия) на воспалительные процессы, перспективы использования цитокинов в качестве биомаркеров эффективности реабилитации.

Материал и методы

Литературный обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, Web of Science, Google Scholar. При подготовке обзора руководствовались рекомендациями PRISMA [10]. Поиск проводился по ключевым запросам, которые включали понятия «neuroinflammation», «cytokine», «biomarkers», «interleukin 6», «TNF-alpha», «cerebral palsy», «microglia activation», «physical rehabilitation», «immune changes cerebral palsy». Рассмотрены оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные с 2005 по 2025 г., всего выявлено 362 статьи. Основными критериями включения являлись анализ цитокинового профиля у пациентов с ДЦП, оценка влияния физических методов реабилитации на воспалительный статус. Полученные по данным запросам рефераты были тщательно рассмотрены на соответствие критериям включения, после оценки были удалены нерелевантные рукописи, дубликаты, а также статьи без возможности полнотекстового доступа, отобрано 18 соответствующих полнотекстовых статей.

Цитокины TNF- α , IL-6 в патогенезе ДЦП

Цитокины представляют собой белковые молекулы, которые секретируются всеми ядродержащими клетками организма в экстрацеллюлярный матрикс и обеспечивают межклеточное взаимодействие: привлечение иммунных клеток, процессы репарации, регенерации и апоптоза. В нервной системе данные биологически активные вещества участвуют в поддержании тканевого гомеостаза, регулируя процессы нейрональной активности, нейропластичности и нейропротекции [9, 10]. В клинической иммунологии цитокины классифицируют в зависимости от механизма их действия, выделяя противовоспалительные (IL-4,

IL-10, TGF β и др.) и провоспалительные молекулы (IFN α , IL-1, IL-6, TNF- α и др.). В условиях физиологической нормы их биосинтез и секреция находятся в состоянии динамического равновесия [11, 12].

Одной из ключевых особенностей цитокинов является их плеiotропность – способность одной молекулы вызывать множественные биологические эффекты, иногда противоположные по своему воздействию. Это свойство обусловлено широким распространением рецепторов к цитокинам на различных типах клеток в разных органах и тканях, а также зависимость эффекта от уровня цитокиновой продукции. Так, в одном экспериментальном исследовании выявлено, что IL-6, синтезируемый мезенхимальными стволовыми клетками, может обладать абсолютно противоположным действием – способствовать нейропротекции или же запускать процессы нейродегенерации [13–15]. Данное противоречие также изучалось в другой работе, где было выявлено, что при секреции IL-6 миоцитами его действие зависит от межклеточного количества IL-6: при низких значениях запускается классический каскад IL-6/IL-6R, который обладает противовоспалительным и регенеративным эффектом, в результате активируются сателлитные клетки и миотубы (незрелые клетки), а при повышенных – gp130-транс-сигналинг, который подавляет восстановительные процессы, и в результате возникает атрофия скелетных мышц [16]. Данные молекулярные механизмы, тем не менее, требуют дальнейшей разработки, так как из-за выраженной вариативности не существует нормативных значений, которые могли бы использоваться в клинических целях.

Известно, что дисрегуляция цитокинового каскада наблюдается при развитии ряда неврологических патологий, включая нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания [13, 16]. У пациентов с ДЦП наблюдается персистирующее воспаление, сопровождающееся повышением уровня TNF- α , IL-6 и IL-10 в плазме крови, по некоторым данным – примерно в 2 раза по сравнению с контрольной группой [5, 18–20]. Также есть колебания уровней воспалительных маркеров в зависимости от возраста пациентов и степени тяжести двигательных нарушений по шкале GMFCS [18]. При проведении анализа спинномозговой жидкости также выявлено повышение содержания IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-17A, IL-12, IL-10, а также таких факторов роста, как NGF- β , EGF, GDF-15, G-CSF и BMP-9, по сравнению с контрольной группой [7]. Примечательно, что концентрация TNF- α значительно выше у детей в возрасте до трех лет, что может свидетель-

ствовать о возрастной динамике воспалительного ответа [8]. Однако, несмотря на снижение уровня воспалительных цитокинов с возрастом, клинические проявления ДЦП не всегда демонстрируют аналогичную тенденцию. Особого внимания заслуживает выявленная корреляция между исходным уровнем TNF- α и степенью улучшения функциональной активности после курса реабилитации. Это позволяет предположить, что TNF- α может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера эффективности реабилитационных программ [7].

Активация микроглии как фактор, поддерживающий персистирующее нейровоспаление

Цитокиновая дисрегуляция при ДЦП приводит к формированию хронического нейровоспаления, характеризующегося активацией микроглии, инфильтрацией иммунными клетками и нарушением гематоэнцефалического барьера [21, 22]. Микроглия представляет собой резидентные иммунные клетки ЦНС, выполняющие ключевые функции в поддержании гомеостаза, иммунном надзоре и реакциях на повреждения [23]. Эти клетки активно отслеживают состояние тканевой среды и быстро реагируют на гипоксию, инфекционные агенты и повреждение, что особенно важно в патогенезе различных заболеваний нервной системы, включая болезнь Альцгеймера, ДЦП, аутизм и другие цереброваскулярные заболевания [23]. Уже в первые сутки в ответ на острое повреждение головного мозга микроглия активируется и поляризуется в два основных фенотипа: провоспалительный M1 и противовоспалительный M2. M1-микроглия секретирует провоспалительные цитокины, хемокины и активные формы кислорода, что усиливает воспалительный ответ, тогда как микроглия в состоянии M2 способствует поддержанию гомеостаза за счет противовоспалительных механизмов [22–26]. Однако при ДЦП наблюдается дисбаланс в поляризации микроглии: количество нейропротекторных M2-клеток снижается, а число провоспалительных M1-клеток увеличивается, что усугубляет воспаление и повреждение мозга [27, 28].

Кроме того, в нормальных условиях микроглия участвует в процессах восстановления миелиновой оболочки вокруг поврежденных нейронов, фагоцитируя фрагменты миелина и способствуя миграции и дифференцировке олигодендроцитов. Однако активация астроцитов, особенно имеющих нейротоксический фенотип A1, индуцируемая липополисахарид-активированной микроглией, может приводить к гибели

предшественников олигодендроцитов, что нарушает процессы ремиелинизации [29, 30].

Также микроглия участвует в процессах апоптоза, продуцируя факторы, способствующие активации каскадов нейрональной дегенерации, включая TNF- α , глутамат и активные формы кислорода [31, 32]. В экспериментальных моделях показано, что устранение микроглии или ингибирование TNF- α снижает выраженность программируемой клеточной гибели мотонейронов [23, 26]. Предполагается, что постинсультные нарушения в значительной степени поддерживаются за счет положительной аутокринной обратной связи: циркуляция TNF- α сохраняет персистирующую активацию микроглии, которая в свою очередь вновь продуцирует TNF- α [26, 31]. Таким образом, активация микроглии и связанное с ней хроническое воспаление являются ключевыми факторами, поддерживающими патологические процессы при ДЦП, что делает их важными мишенями для терапевтических вмешательств.

Терапевтические возможности

Стандартные стратегии лечения направлены на снижение выраженности симптомов ДЦП и включают медикаментозное лечение (миорелаксанты, ботулинический токсин), хирургические методы и немедикаментозные подходы, такие как физическая реабилитация [33]. Классические противовоспалительные средства, включая нестероидные противовоспалительные средства и кортикостероиды, обладают системным действием, но их способность проникать через гематоэнцефалический барьер недостаточна, что значительно снижает терапевтическую ценность лекарств при патологиях ЦНС [34, 35]. Поэтому в последнее время проводится достаточно много клинических исследований препаратов, селективно воздействующих непосредственно на механизмы цитокинового каскада. В число перспективных входят ингибиторы, блокирующие специфические цитокины, моноклональные антитела, а также антагонисты малых молекул, способные модулировать воспалительные реакции на молекулярном уровне [36–38]. Также есть экспериментальные данные, которые исследуют препарат этанерцепт в реабилитации. Его действие заключается в подавлении TNF- α путем снижения функциональной активности микроглии и уменьшения продукции цитокина [31]. Одной из экспериментальных методик лечения является трансплантация мононуклеарных клеток костного мозга (смешанных гематопозитических и мезенхимальных стволовых клеток, эндотелиальных клеток-предшественников, макрофагов и

лимфоцитов), которые обладают противовоспалительным действием [39].

Методы физической реабилитации в коррекции цитокиновой дисрегуляции

Несмотря на значительный интерес к изучению роли воспалительных маркеров в патогенезе различных заболеваний, включая нейродегенеративные, влияние реабилитационных методик на цитокиновую дисфункцию остается недостаточно изученным, есть единичные работы по разным нозологиям, оценивающие изменения биомаркеров в ответ на реабилитационные интервенции. Например, после шестимесячного курса лечения постковидных пациентов, включающего дыхательные упражнения, аэробные и силовые тренировки, значимые изменения уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) не выявлены, однако состояние больных улучшилось за счет повышения концентрации IL-10, который обладает противовоспалительным эффектом [40]. В другом исследовании у пациентов с ДЦП шестимесячная реабилитационная программа, наоборот, способствовала снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-12p70, IL-6, IL-1 β , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG) и одновременному повышению содержания нейротрофических факторов (BDNF, GDNF), тогда как в контрольной группе воспалительный фон оставался стабильным на фоне снижения концентрации BDNF [41]. Это подчеркивает дифференцированное влияние реабилитационных методик на иммунные механизмы.

Одной из самых распространенных реабилитационных методик у пациентов с ДЦП является лечебная физкультура. Однако влияние физической активности на уровень цитокинов варьирует в зависимости от исходного состояния организма. Известно, что концентрация IL-6 в покое обратно пропорциональна уровню физической активности. При этом важно учитывать, что в покое IL-6 в плазме крови продуцируется не мышечной тканью, а такими клетками, как адипоциты и лейкоциты. [42, 43]. У малоподвижных и умеренно активных людей регулярные физические нагрузки способствуют снижению уровня IL-6 в покое [44]. Однако в исследовании на здоровых лицах физические упражнения не приводили к статистически значимым изменениям содержания IL-6 и TNF- α , что может свидетельствовать об отсутствии у них цитокиновой дисрегуляции [45].

Экспериментальные данные на животных моделях также подтверждают положительное влияние физических упражнений на цитокиновый профиль. Так, в исследовании на крысах тредмил-терапия приводила к снижению кон-

центрации TNF- α и IL-6, а также к повышению экспрессии BDNF и его рецептора TrkB [46]. У пациентов с саркопенией тредмил-терапия также способствовала уменьшению уровня IL-6, улучшению когнитивных функций и восстановлению мышечной ткани за счет модуляции сигнального пути IL-6/AMPK [47]. Кроме того, у лиц с цитокиновой дисрегуляцией, участвующих в аэробных тренировках, снижение содержания IL-6 коррелирует с уменьшением концентрации других воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и TNF- α [48]. Некоторые исследования демонстрируют эффективность комбинированных реабилитационных подходов. Так, после 10 сеансов реабилитации с использованием стимуляторов стопы отмечено улучшение функциональной мобильности, снижение уровня кортизола, IL-6 и TNF- α [49–51]. Гипербарическая оксигенация также ассоциируется с уменьшением концентрации TNF- α и IL-6 у пациентов после нейрохирургических вмешательств [52]. У пациентов с ДЦП выявлена корреляция между падением уровня TNF- α после курса реабилитации и улучшением двигательных функций, что позволяет рассматривать этот цитокин в качестве потенциального предиктора эффективности восстановительного лечения [41, 53].

Заключение

Персистирующее нейровоспаление играет важную роль в патогенезе ДЦП и ряда других заболеваний, однако влияние реабилитационных методик на цитокиновую дисрегуляцию требует дальнейшего изучения. Разработка персонализированных реабилитационных программ, направленных на модуляцию воспалительных процессов, может способствовать улучшению функционального состояния пациентов и повышению эффективности восстановительного лечения. Будущие исследования должны включать оценку долгосрочных эффектов различных реабилитационных стратегий, а также анализ взаимосвязи между изменениями цитокинового профиля и клиническими исходами.

Список литературы / References

1. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., Dan B., Lin J.P., Damiano D.L., Becher J.G., Gaebler-Spira D., Colver A., Reddihough D.S., Crompton K.E., Lieber R.L. Cerebral palsy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2(1):15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
2. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options.

Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2020;16:1505–1518. doi: 10.2147/NDT.S235165

3. Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boyd R.N., Brunstrom-Hernandez J., Cioni G., Damiano D., Darrah J., Eliasson A.C., ... Badawi N. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(9):897–907. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2017.1689

4. Kołtuniuk A., Rozensztrauch A., Budzińska P., Rosińczuk J. The quality of life of Polish children with cerebral palsy and the impact of the disease on the family functioning. *J. Pediatr. Nurs.* 2019;47:75–82. doi: 10.1016/j.pedn.2019.05.011

5. Vitrikas K., Dalton H., Breish D. Cerebral palsy: an overview. *Am. Fam. Physician*. 2020;101(4):213–220.

6. Paton M.C., Finch-Edmondson M., Dale R.C., Fahey M.C., Nold-Petry C.A., Nold M.F., Griffin A.R., Novak I. Persistent inflammation in cerebral palsy: pathogenic mediator or comorbidity? A scoping review. *J. Clin. Med.* 2022;11(24):7368. doi: 10.3390/jcm11247368

7. Than U.T., Nguyen L.T., Nguyen P.H., Nguyen X.H., Trinh D.P., Hoang D.H., Nguyen P.A., Dang V.D. Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. *Sci. Rep.* 2023;13(1):22587. doi: 10.1038/s41598-023-49902-8

8. Schleiss M.R. Altered cytokine responses in children with cerebral palsy: pathogenesis and novel therapies. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2021;63(4):365–366. doi: 10.1111/dmcn.14821

9. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., ... Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71. doi: 10.1136/bmj.n71

10. Yi M., Li T., Niu M., Zhang H., Wu Y., Wu K., Dai Z. Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024;9(1):176. doi: 10.1038/s41392-024-01868-3

11. Sochocka M., Diniz B.S., Leszek J. Inflammatory response in the CNS: friend or foe? *Mol. Neurobiol.* 2017;54(10):8071–8089. doi: 10.1007/s12035-016-0297-1

12. Mallah K., Couch C., Borucki D.M., Toutonji A., Alshareef M., Tomlinson S. Anti-inflammatory and neuroprotective agents in clinical trials for CNS disease and injury: where do we go from here? *Front. Immunol.* 2020;11:2021. doi: 10.3389/fimmu.2020.02021

13. Bourgognon J.M., Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain Neurosci. Adv.* 2020;4:2398212820979802. doi: 10.1177/2398212820979802

14. Kummer K.K., Zeidler M., Kalpachidou T., Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal

- development, survival and function. *Cytokine*. 2021;144:155582. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155582
15. Kerkis I., da Silva Á.P., Araldi R.P. The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions. *Front. Immunol.* 2024;15:1400533. doi: 10.3389/fimmu.2024.1400533
16. Belizário J.E., Fontes-Oliveira C.C., Borges J.P., Kashiabara J.A., Vannier E. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. *Springerplus*. 2016;5:619. doi: 10.1186/s40064-016-2197-2
17. Ramesh G., MacLean A.G., Philipp M.T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:480739. doi: 10.1155/2013/480739
18. Wu J., Li X. Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels correlate with disease severity in spastic diplegia, triplegia, and quadriplegia in children with cerebral palsy. *Med. Sci. Monit.* 2015;21:3868–3874. doi: 10.12659/msm.895400
19. Bi D., Chen M., Zhang X., Wang H., Xia L., Shang Q., Li T., Zhu D., Blomgren K., He L., ... Zhu C. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J. Neuroinflammation*. 2014;11:100. doi: 10.1186/1742-2094-11-100
20. Pingel J., Barber L., Andersen I.T., Walden F.V., Wong C., Døssing S., Nielsen J.B. Systemic inflammatory markers in individuals with cerebral palsy. *European Journal of Inflammation*. 2019;17:205873921882347. doi: 10.1177/2058739218823474
21. Hu M., Bai C., Zhao H., Wu J., Luan X. Research progress on the role of the interleukin family in the pathogenesis of cerebral palsy in children. *J. Integr. Neurosci.* 2024;23(12):213. doi: 10.31083/j.jin2312213
22. Mallick R., Basak S., Chowdhury P., Bhowmik P., Das R.K., Banerjee A., Paul S., Pathak S., Dutta A.K. Targeting cytokine-mediated inflammation in brain disorders: developing new treatment strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(1):104. doi: 10.3390/ph18010104
23. Bessis A., Béchade C., Bernard D., Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia*. 2007;55(3):233–238. doi: 10.1002/glia.20459
24. Teo E.J., Chand K.K., Miller S.M., Wixey J.A., Colditz P.B., Bjorkman S.T. Early evolution of glial morphology and inflammatory cytokines following hypoxic-ischemic injury in the newborn piglet brain. *Sci. Rep.* 2023;13(1):282. doi: 10.1038/s41598-022-27034-9
25. Zheng Y., Zhu T., Chen B., Fang Y., Wu Y., Feng X., Pang M., Wang H., Zhu J., Lin Z. Diallyl disulfide attenuates pyroptosis via NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway to exert a protective effect on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Int. Immunopharmacol.* 2023;124(Pt B):111030. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111030
26. Schafer D.P., Stevens B. Microglia function in central nervous system development and plasticity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015;7(10):a020545. doi: 10.1101/cshperspect.a020545
27. Liu G., Li M., Qian S., Yu L., Qian L., Feng X. Interleukin-35 exhibits protective effects in a rat model of hypoxic-ischemic encephalopathy through the inhibition of microglia-mediated inflammation. *Transl. Pediatr.* 2022;11(5):651–662. doi: 10.21037/tp-22-100
28. Tan Z., Yang G., Qiu J., Yan W., Liu Y., Ma Z., Li J., Liu J., Shan N. Quercetin alleviates demyelination through regulating microglial phenotype transformation to mitigate neuropsychiatric symptoms in mice with vascular dementia. *Mol. Neurobiol.* 2022;59(5):3140–3158. doi: 10.1007/s12035-021-02712-3
29. Gilles F.H., Leviton A. Neonatal white matter damage and the fetal inflammatory response. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2020;25(4):101111. doi: 10.1016/j.siny.2020.101111
30. Jearjaroen P., Thangwong P., Tocharus C., Chai-chompoo W., Suksamrarn A., Tocharus J. Hexahydrocurcumin attenuated demyelination and improved cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Inflammopharmacology*. 2024;32(2):1531–1544. doi: 10.1007/s10787-023-01406-7
31. Clark I.A., Vissel B. Autocrine positive feedback of tumor necrosis factor from activated microglia proposed to be of widespread relevance in chronic neurological disease. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2023;11(5):e01136. doi: 10.1002/prp2.1136
32. Sedel F., Béchade C., Vyas S., Triller A. Macrophage-derived tumor necrosis factor α , an early developmental signal for motoneuron death. *J. Neurosci.* 2004;24(9):2236–2246. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4464-03.2004
33. Franki I., Desloovere K., de Cat J., Feys H., Molenaers G., Calders P., Vanderstraeten G., Himpens E., van Broeck C. The evidence-base for basic physical therapy techniques targeting lower limb function in children with cerebral palsy: a systematic review using the International Classification of Functioning, Disability and Health as a conceptual framework. *J. Rehabil. Med.* 2012;44(5):385–395. doi: 10.2340/16501977-0983
34. Solanki R., Karande A., Ranganathan P. Emerging role of gut microbiota dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration. *Front. Neurol.* 2023;14:1149618. doi: 10.3389/fneur.2023.1149618
35. Vieira C.P., Lelis C.A., Ochioni A.C., Rosário D.K.A., Rosario I.L.S., Vieira I.R.S., Carvalho A.P.A., Janeiro J.M., da Costa M.P., Lima F.R.S., ... Junior C.A.C. Estimating the therapeutic potential of NSAIDs and linoleic acid-isomers supplementation against neuroinflammation. *Biomed. Pharmacother.* 2024;177:116884. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116884
36. Kumari S., Dhapola R., Sharma P., Singh S.K., Reddy D.H. Implicative role of cytokines in neuroinflammation-mediated AD and associated signal-

ing pathways: current progress in molecular signaling and therapeutics. *Ageing Res. Rev.* 2023;102098. doi: 10.1016/j.arr.2023.102098

37. Ramesh G., MacLean A.G., Philipp M.T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:480739. doi: 10.1155/2013/480739

38. Guha A., Husain M.A., Si Y., Nabors L.B., Filippova N., Promer G., Smith R., King P.H. RNA regulation of inflammatory responses in glia and its potential as a therapeutic target in central nervous system disorders. *Glia.* 2023;71(3):485–508. doi: 10.1002/glia.24288

39. Sharma S., Bhonde R. Mesenchymal stromal cells are genetically stable under a hostile in vivo-like scenario as revealed by *in vitro* micronucleus test. *Cytotherapy.* 2015;17(10):1384–1395. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.07.004

40. Mińko A., Turoń-Skrzypińska A., Rył A., Mańkowska K., Cymbaluk-Płoska A., Rotter I. The importance of the concentration of selected cytokines (IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, TNF- α) and inflammatory markers (CRP, NLR, PLR, LMR, SII) in predicting the course of rehabilitation for patients after COVID-19 infection. *Biomedicine.* 2024;12(9):2055. doi: 10.3390/biomedicine12092055

41. Magalhães R.C., Filha R.D.S., Vieira É.L.M., Teixeira A.L., Moreira J.M., Simões E Silva A.C. Rehabilitation intervention is associated with improved neurodevelopment and modulation of inflammatory molecules in children with cerebral palsy. *J. Child Neurol.* 2024;39(9-10):324–333. doi: 10.1177/08830738241273436

42. Nash D., Hughes M.G., Butcher L., Aicheler R., Smith P., Cullen T., Webb R. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2023;33(1):4–19. doi: 10.1111/sms.14241

43. Vella C.A., Allison M.A., Cushman M., Jenny N.S., Miles M.P., Larsen B., Lakoski S.G., Michos E.D., Blaha M.J. Physical activity and adiposity-related inflammation: the MESA. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2017;49(5):915–921. doi: 10.1249/MSS.0000000000001179

44. Hamer M., Sabia S., Batty G.D., Shipley M.J., Tabák A.G., Singh-Manoux A., Kivimäki M. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort

study. *Circulation.* 2012;126(8):928–933. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103879

45. Libardi C.A., de Souza G.V., Cavaglieri C.R., Madruga V.A., Chacon-Mikahil M.P. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- α , IL-6, and CRP. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2012;44(1):50–56. doi: 10.1249/MSS.0b013e318229d2e9

46. Park S.S., Park S.H., Jeong H.T., Shin M.S., Kim M.K., Kim B.K., Yoon H.S., Kim S.H., Kim T.W. The effect of treadmill exercise on memory function and gut microbiota composition in old rats. *J. Exerc. Rehabil.* 2024;20(6):205–212. doi:10.12965/jer.2448692.346

47. Feng H., Qi Y., Wang X., Chen F., Li X. Treadmill exercise decreases inflammation via modulating IL-6 expression in the rat model of middle cerebral artery occlusion. *Neurocrit. Care.* 2023;38(2):279–287. doi: 10.1007/s12028-022-01575-3

48. Zheng G., Qiu P., Xia R., Lin H., Ye B., Tao J., Chen L. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:98. doi: 10.3389/fnagi.2019.00098

49. da Cunha M.J., Pires Dorneles G., Peres A., Maurer S., Horn K., Souza Pagnussat A. tDCS does not add effect to foot drop stimulator and gait training in improving clinical parameters and neuroplasticity biomarkers in chronic post-stroke: randomized controlled trial. *Int. J. Neurosci.* 2024;134(12):1518–1527. doi: 10.1080/00207454.2023.2272041

50. Reid L.B., Rose S.E., Boyd R.N. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrneurol.2015.97

51. Reid S., Hamer P., Alderson J., Lloyd D. Neuromuscular adaptations to eccentric strength training in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010;52(4):358–363. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03409.x

52. Hou S., Wu G., Liang J., Cheng H., Chen C. Hyperbaric oxygen on rehabilitation of brain tumors after surgery and effects on TNF- α and IL-6 levels. *Oncol. Lett.* 2019;17(3):3277–3282. doi: 10.3892/ol.2019.10000

53. Sharova O., Smiyan O., Borén T. Immunological effects of cerebral palsy and rehabilitation exercises in children. *Brain Behav. Immun. Health.* 2021;18:100365. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100365

Сведения об авторе:

Щербинина Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0003-3786-3195, e-mail: tn9512@mail.ru

Information about the author:

Tatiana N. Shcherbinina, ORCID: 0000-0003-3786-3195, e-mail: tn9512@mail.ru

Поступила в редакцию 17.03.2025

Принята к публикации 09.07.2025

Received 17.03.2025

Accepted 09.07.2025

Genetic contributions to sexual relationship dynamics: A narrative review

K. Eskandar

*Helwan University
Egypt, 4034572, Helwan, Al Masaken Al Iqtisadeyah*

Abstract

The stability and satisfaction of sexual relationships are vital for individual well-being and societal cohesion. Although psychological and social influences on these outcomes are well-documented, the study of their genetic underpinnings remains an emerging area of research. This review aims to synthesize and critically analyze genetic research findings related to the stability and satisfaction of sexual relationships, highlighting key genetic mechanisms and their implications. **Material and methods.** This review synthesizes findings from 42 peer-reviewed publications published between 2003 and 2023, focusing on the genetic contributions to relationship stability and satisfaction. **Results.** Evidence indicates that neuroticism, with a heritability estimate of approximately 40 %, strongly predicts relationship instability. In contrast, higher levels of agreeableness and extraversion are associated with greater satisfaction. The review examines how genetics influence personality traits, attachment patterns, emotional regulation, hormonal factors, sexual compatibility, communication behaviors, and mental health predispositions. It also highlights the interaction between genetic and environmental influences, supported by case studies and empirical research that demonstrate the complexity of these relationships. **Conclusions.** This review discusses ethical implications and outlines future research opportunities, providing a comprehensive perspective on how genetics can shape successful sexual partnerships. By integrating genetic research with relationship science, it offers evidence-based insights to guide future interdisciplinary investigations.

Key words: genetics, relationship stability, relationship satisfaction, personality traits, attachment patterns, emotional regulation, hormonal factors, sexual compatibility, communication behaviors, gene-environment interaction.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author. Eskandar K., e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com

Citation. Eskandar K. Genetic contributions to sexual relationship dynamics: A narrative review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):65–77. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250407

Генетические основы стабильности и удовлетворенности сексуальными отношениями: нарративный обзор

К. Эскандар

*Хелуанский университет
Египет, 4034572, Хелуан, Аль-Масакен Аль-Иктисадия*

Резюме

Стабильность и удовлетворенность сексуальными отношениями играют важную роль в благополучии личности и сплоченности общества. Хотя психологические и социальные факторы, влияющие на эти аспекты, хорошо изучены, генетическая основа этих явлений остается развивающейся областью научных исследований. Цель данного обзора — синтезировать и критически проанализировать результаты генетических исследований, связанных со стабильностью и удовлетворенностью сексуальными отношениями, с акцентом на ключевые генетические механизмы и их значение. **Материал и методы.** Обзор включает анализ 42 рецензируемых публикаций, опубликованных в период с 2003 по 2023 г., с фокусом на генетический вклад в стабильность и удовлетворенность в отношениях. **Результаты.** Данные свидетельствуют о том, что невротизм с уровнем наследуемости около 40 % является значимым предиктором нестабильности в отношениях. Напротив, высокий уровень добро-

желательности и экстраверсии связан с большей удовлетворенностью. Обзор рассматривает влияние генетики на черты личности, типы привязанности, эмоциональную регуляцию, гормональные факторы, сексуальную совместимость, поведение в коммуникации и предрасположенность к психическим расстройствам. Также подчеркивается взаимодействие генетических и средовых факторов, подтвержденное данными эмпирических исследований и тематическими случаями, демонстрирующими сложность этих взаимосвязей. **Заключение.** Обзор затрагивает этические аспекты и обозначает перспективные направления для будущих исследований, представляя всесторонний взгляд на то, как генетика может формировать успешные сексуальные отношения. Интеграция генетических данных с наукой о межличностных отношениях позволяет получить обоснованные научные выводы для дальнейших междисциплинарных исследований.

Ключевые слова: генетика, стабильность отношений, удовлетворенность отношениями, личностные черты, стили привязанности, эмоциональная регуляция, гормональные факторы, сексуальная совместимость, коммуникативное поведение, взаимодействие генов и окружающей среды.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Эскандар К., e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com

Для цитирования. Эскандар К. Генетические основы стабильности и удовлетворенности сексуальными отношениями: нарративный обзор. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):65–77. doi: 0.18699/SSMJ20250407

Introduction

Sexual relationship stability and satisfaction are fundamental to both personal well-being and societal harmony. Positive relationships contribute to better mental health, increased life satisfaction, and longer lifespans. In contrast, unstable or dissatisfying relationships can result in psychological challenges, such as anxiety, depression, and reduced life quality [1]. Relationship dynamics are shaped by various factors, including social, environmental, and psychological elements. Recently, genetics have gained recognition for their influence on relationship outcomes [2].

Progress in behavioral genetics has revealed the significant impact of genetic factors on human behavior, particularly in interpersonal contexts. Genetic predispositions influence personality, emotional regulation, and behaviors essential for forming and sustaining relationships. For example, genetic variations like those affecting the serotonin transporter gene (*SLC6A4*) are linked to neuroticism and agreeableness—traits that significantly impact relationship satisfaction and stability [3]. Such genetic influences shape behavioral patterns and emotional responses that can either strengthen or weaken relationships. Furthermore, attachment theory, which examines how early caregiver relationships influence adult bonding, has been enriched by genetic research. Genetic predispositions contribute to attachment styles, affecting responses to intimacy and conflict in relationships [4]. Variations in the oxytocin receptor gene (*OXTR*), for instance, have been associated with differences in social bonding and attachment behavior, providing a biological basis for these critical relational processes.

This review aims to provide a comprehensive synthesis of current research on the genetic influences that shape sexual relationship stability and satisfaction. It focuses on identifying key genetic factors, evaluating their impact on relationship dynamics, and offering a foundation for future interdisciplinary research. To make this topic accessible across disciplines, defining key genetic terms is essential. Heritability refers to the proportion of variation in a trait within a population that can be attributed to genetics. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) are variations in a single DNA component that can impact traits such as emotional regulation. Polygenic risk scores summarize the effects of multiple genetic variants, estimating an individual's likelihood of exhibiting certain behaviors, including those relevant to relationship satisfaction.

Beyond personality and attachment, emotional regulation is a vital area influenced by genetics. The ability to manage emotions plays a critical role in maintaining relationship harmony, especially during conflict. Genetic studies have identified specific alleles linked to neurotransmitters like serotonin and dopamine, which are central to emotional control [5]. Individuals with favorable genetic variations related to emotional regulation tend to experience higher relationship satisfaction and stability. Hormonal influences, intertwined with genetic factors, also affect relationships. Genetic variations related to hormones such as oxytocin and vasopressin influence social bonding and partner interactions [6]. These hormonal pathways are fundamental in fostering intimacy and trust, which are essential components of successful partnerships. Sexual compatibility, another cornerstone of relationship satisfaction, may also have a genetic basis. Research suggests

that compatibility at the genetic level, especially concerning the major histocompatibility complex (MHC), influences sexual attraction and partner choice, thereby affecting relationship stability [7]. Such genetic compatibility may drive subconscious preferences for certain partners, contributing to relationship success. Additionally, communication styles, which are crucial for conflict resolution and expressing personal needs, can be influenced by genetic factors. Studies indicate that some communication tendencies are heritable, affecting how partners handle relational challenges [8]. Understanding these genetic contributions sheds light on the biological foundations of relationship dynamics. Lastly, mental health – a factor significantly shaped by genetics – plays a vital role in relationship outcomes. Genetic predispositions to conditions like anxiety and depression can strain relationships, making these factors critical in understanding relationship success [9]. The interaction between genetic vulnerabilities and environmental triggers highlights the complexity of relationships. Moreover, the role of epigenetics – where environmental factors modify gene expression – remains underexplored and represents an important avenue for future research.

Material and methods

This narrative literature review was designed to explore and synthesize existing research examining genetic influences on the stability and satisfaction of romantic relationships. As a narrative review, the approach emphasizes thematic integration and conceptual analysis rather than rigid systematic protocols. The methodology focused on collecting a broad spectrum of relevant literature, highlighting diverse genetic factors and their implications within relationship science.

Search strategy

An exploratory literature search was conducted across several academic databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. These platforms were chosen for their broad coverage of genetics, psychology, and social sciences. Search terms were selected to reflect the primary themes of the review, including “Genetics,” “Relationship Stability,” “Relationship Satisfaction,” “Personality Traits,” “Attachment Styles,” “Emotional Regulation,” “Hormonal Influences,” “Sexual Compatibility,” “Communication Styles,” and “Gene-Environment Interactions”. Boolean operators such as AND, OR, and NOT were used to refine the search where appropriate. For example, queries like “Genetics AND Relationship Stability” and “Hormonal Influences OR Attachment

Styles” were employed to capture a wide range of perspectives. Only English-language sources were reviewed for consistency.

Selection criteria

The inclusion of studies was based on thematic relevance rather than strict methodological filters. Criteria included: language (english publications only), population (studies examining aspects of romantic or sexual relationships, relevance (explicit focus on genetic contributions to relationship outcomes), publication type (empirical peer-reviewed journal articles, systematic reviews, and meta-analyses), time frame (2003 to 2023). Exclusion criteria: theoretical books or textbooks without primary data (e.g., general overviews on attachment theory), studies based exclusively on non-human subjects, articles lacking discussion of genetic mechanisms or findings, non-peer-reviewed publications, duplicate entries.

Review and thematic analysis process

Articles were reviewed for thematic content, rather than assessed through formal quality appraisal tools like CASP. Emphasis was placed on identifying key genetic variables (e.g., gene polymorphisms, heritability, hormonal markers), their relationship with psychological and interpersonal traits, and any reported implications for romantic relationship dynamics. Instead of quantitative synthesis, this narrative approach relied on thematic clustering, grouping findings into major categories such as genetic influences on personality, attachment, emotional regulation, hormones, sexual compatibility, communication, and mental health. Conceptual overlaps and interdisciplinary insights were highlighted to offer a broad, integrative perspective.

Limitations and bias consideration

As a narrative review, this study does not follow PRISMA guidelines or formal bias-mitigation protocols. However, efforts were made to ensure a balanced overview by consulting multiple databases and diverse publication types (Table 1). The exclusion of theoretical books and non-empirical works was intended to maintain scientific rigor. The limitation to English-language sources is acknowledged as a potential source of bias.

Results

Genetic foundations of personality traits

Rather than analyzing personality traits as standalone psychological dimensions, recent advances in behavioral genetics emphasize a gene-centric approach, revealing how specific genetic

Table 1. Summary of reviewed studies on genetic contributions to romantic relationship dynamics**Таблица 1.** Резюме рассмотренных исследований генетического вклада в динамику романтических отношений

Study type	Genetic focus	Relevance to relationship outcomes	Reference
1	2	3	4
Experimental Psychology	None (focus on sleep)	Contextual relevance to interpersonal conflict, not genetics	[1]
Review/meta-analysis	General intelligence genetics	Foundational for genetic approaches to psychological traits	[2]
GWAS	Major depression (44 loci)	Relevant due to depression's impact on emotional dynamics	[3]
Theoretical/review	Attachment theory (general)	Theoretical foundation for gene-attachment links	[4]
Neuroscience review	SLC6A4	Direct relevance to emotional regulation and relationship quality	[5]
Review	Oxytocin and vasopressin	High relevance to pair bonding and emotional closeness	[6]
Experimental	MHC-related preferences	Relevant to sexual attraction and genetic compatibility	[7]
Theoretical	None	General model of intimacy; not genetic-specific	[8]
Book/review	Depression genetics	Contextual background on mental health impact on relationships	[9]
GWAS	Neuroticism, depression	Links neuroticism genetics to relationship instability	[10]
Meta-analysis	Neuroticism loci	Supports heritability of traits linked to instability	[11]
GWAS	Personality traits	Genetic loci for traits impacting satisfaction	[12]
Systematic review	Oxytocin receptor gene methylation	Directly linked to bonding and regulation	[13]
Review	Adult attachment genes	Updated review on genes shaping attachment	[14]
Review	Environmental modulation of brain	Environmental influence on genetic expression	[15]
Empirical	Attachment and environment	Attachment genetics + trauma context	[16]
Behavioral study	Dopamine and attachment	DRD2/DRD4 and relationship styles	[17]
Meta-analysis	Attachment and behavior	Gene-environment influence on attachment	[18]
Review	SLC6A4	Serotonin transport and emotional regulation	[19]
Review	Familial depression risk	Depression heritability and relational effects	[20]
Empirical (neuroimaging)	Emotional regulation	Neurological correlates of emotion in couples	[21]
Genetic Association	AVPR1A	Vasopressin and pair bonding	[22]
Review	Resilience and bonding	Oxytocin-linked resilience in relationships	[23]
Experimental	MHC	MHC and sexual attraction via scent	[24]
Meta-analysis	MHC mate selection	Cross-species analysis of mate compatibility	[25]
Experimental	MHC preferences	Perfume and immunogenetic compatibility	[26]
Conceptual	Endophenotype framework	Defines genetic-behavior links	[27]
Review	Gene-environment interactions	Foundational gene-environment model	[28]
Theoretical/review	Differential susceptibility	Individual genetic sensitivity in relationships	[29]
Twin study	Marital genetics	Twin-based genetic component of satisfaction	[30]
Empirical	SLC6A4	Serotonin transporter and relationship-linked stress	[31]
fMRI study	Neural correlates	Brain-genetic link to relationship satisfaction	[32]
Review	Bipolar disorder genetics	Mood instability and relationship effects	[33]
Commentary	Behavioral genetics	Challenges in regional research	[34]
Ethics report	Genetics and behavior	Ethical issues in relationship genetics	[35]

1	2	3	4
Ethics review	Genetic testing	Ethics of using genetics in matchmaking	[36]
Future directions	Genomics roadmap	Emerging trends in human behavioral genetics	[37]
Genomic study	Resilience	Polygenic resilience in social settings	[38]
Neuroimaging review	Brain-behavior genetics	Tech interface for gene-behavior research	[39]
Policy review	Genomics and equity	Disparities in access to genomic tools	[40]
Methods review	CRISPR/Cas9	Methods in gene editing, future applications	[41]
Theoretical	Relationship science and genetics	Interdisciplinary overview	[42]

polymorphisms contribute to interpersonal behaviors linked to relationship satisfaction and stability. These findings suggest that emotional expression, empathy, sociality, and conflict sensitivity can be traced back to variations in neurotransmitter-related genes that operate across multiple traits. Personality traits critically influence sexual relationship dynamics, shaping interpersonal interactions, conflict resolution, and intimacy maintenance. Genetic research underscores that a significant portion of individual differences in these traits stems from heritable factors. Twin and family studies consistently report substantial heritability for traits such as neuroticism, extraversion, and agreeableness [10].

SLC6A4, particularly the 5-HTTLPR polymorphism, has been extensively studied in relation to neuroticism and stress reactivity [11]. Individuals with the short allele variant often show greater sensitivity to emotional stimuli, elevated amygdala activation, and reduced resilience to interpersonal stressors. These tendencies increase vulnerability to relationship instability, as heightened emotional reactivity can lead to miscommunication and conflict escalation during relational tension. Dopamine-related genes, such as dopamine receptor D4 gene (*DRD4*) and *DRD2*, are implicated in extraversion and approach-oriented social behaviors. *DRD4* polymorphisms, especially those affecting the length of variable number tandem repeats (VNTR), influence novelty-seeking, sociability, and responsiveness to reward [12]. These qualities are often associated with positive partner engagement, greater openness, and greater relational satisfaction. *DRD2*, while studied less frequently in this context, contributes to social motivation and reward processing—factors critical to emotional closeness and partner responsiveness (Table 2). *OXTR*, particularly the polymorphism at locus rs53576, has been associated with differences in empathy, cooperation, and trust [13]. Individuals with the GG genotype at rs53576 tend to exhibit higher levels of prosocial behavior. These traits directly

support supportive communication, forgiveness, and partner satisfaction in romantic relationships. *OXTR* expression is also modulated epigenetically, meaning that early-life stress can downregulate oxytocin sensitivity, leading to difficulties with intimacy and emotional attunement later in life.

Rather than functioning in isolation, these genes often operate interactively, forming neurochemical networks that regulate interpersonal sensitivity and responsiveness. For instance, individuals with a combination of the *SLC6A4* short allele and *DRD4* long allele may show increased social vigilance and variability in emotional control. Such gene-gene interactions contribute to the complex ways in which genetic predispositions influence relationship experiences. This gene-based synthesis offers a more precise explanation of how heritable biological mechanisms influence personality-relevant behaviors that shape relationship satisfaction. It shifts the focus away from abstract trait categories and toward specific biological substrates that interact with environmental experiences to predict relational outcomes [13]. For example, high neuroticism coupled with low agreeableness may intensify conflict frequency, but this can now be reinterpreted as stemming from certain *SLC6A4* and *OXTR* polymorphism profiles. In contrast, balanced serotonin and dopamine activity—driven by optimal genetic combinations—may support effective emotional regulation and relational stability.

Attachment styles and genetic influences

Attachment theory has traditionally focused on psychological models of interpersonal bonding, yet genetic research has increasingly revealed how specific loci influence attachment behaviors by modulating neurochemical signaling pathways. This section synthesizes the genetic architecture of attachment through key polymorphisms associated with bonding, social motivation, and stress response systems. Attachment styles—secure, anxious, and avoidant—are essential in understanding relationship patterns. Emerging research reveals that these styles

Table 2. New synthesis table: key genes and their relationship outcomes**Таблица 2.** Новая обобщающая таблица: ключевые гены и результаты их взаимоотношений

Gene	Trait/outcome	Effect	Key polymorphism / allele	Study type
<i>SLC6A4</i>	Neuroticism, anxiety, attachment	Heightened stress sensitivity; insecure attachment; poor emotion regulation	5-HTTLPR – Short (S) allele	Twin, GWAS, epigenetic
<i>OXTR</i>	Empathy, attachment, regulation	Increased bonding, social sensitivity, and trust	rs53576 – GG genotype	GWAS, epigenetic
<i>AVPR1A</i>	Pair bonding, attachment	Stronger emotional closeness and commitment	RS3 repeat length polymorphism	Behavioral genetics
<i>COMT</i>	Emotional regulation	Met allele linked to better pre-frontal dopamine and conflict management	Val158Met – Met allele	Neurogenetic, twin studies
<i>DRD4</i>	Extraversion, novelty seeking	Promotes sociability and relationship satisfaction	VNTR – 7-repeat allele	Twin, candidate gene studies
<i>DRD2</i>	Avoidant attachment	Lower social reward, diminished intimacy-seeking	Taq1A polymorphism – A1 allele	Behavioral, neuroimaging
<i>NR3C1</i>	Stress reactivity, attachment	Increases cortisol; anxiety-related attachment insecurity	rs1360780 or methylation patterns	Gene-environment interaction

are partially heritable, with genetic factors accounting for 30–50 % of attachment behavior variance [14].

OXTR plays a pivotal role in promoting secure attachment. Specific genotypes at the *OXTR* rs53576 polymorphic locus, particularly the GG genotype, have been associated with increased oxytocin sensitivity, which facilitates trust, empathy, and affectionate touch [15]. These features underlie behaviors that promote emotional safety, bonding, and responsive caregiving in romantic contexts. Individuals with the GG genotype, for example, often demonstrate higher relational satisfaction due to more secure behavioral patterns. Vasopressin receptor 1a gene (*AVPR1A*) also supports pair bonding and emotional attunement. Its polymorphisms affect vasopressin binding efficiency, which contributes to relationship investment and commitment behaviors [22]. Male carriers of specific alleles (e.g., RS3 repeat length variations) have been shown to report lower levels of marital conflict and greater partner satisfaction. *SLC6A4*, again notably the 5-HTTLPR polymorphism, is associated with anxious attachment through heightened emotional reactivity and fear of rejection. When these alleles are paired with adverse early experiences, they can intensify abandonment fears and create hyperactivation of attachment systems [16]. Polygenic risk scores aggregating such variants are increasingly used to quantify genetic vulnerability to insecure attachment patterns. Stress-regulation genes like the glucocorticoid

receptor gene (*NR3C1*) influence the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, impacting cortisol release and thus shaping attachment through physiological stress responsiveness. Variants of *NR3C1* have been associated with anxious behaviors and difficulties in emotion regulation during relational stressors [16]. Epigenetic studies show that early neglect or trauma can increase methylation of the *NR3C1* promoter region, reducing gene expression and leading to chronic stress sensitivity.

Avoidant attachment, characterized by emotional withdrawal and discomfort with intimacy, has been linked to dopaminergic genes such as *DRD2* [17]. These genes modulate reward processing and social motivation, meaning that individuals with certain *DRD2* variants may experience less emotional gratification from closeness, leading to detachment or dismissive behaviors. These biological traits can discourage emotional reciprocity and long-term relational engagement. Gene-environment interactions (G×E) are especially significant in attachment development. Even when individuals carry risk alleles, supportive parenting or therapeutic intervention can moderate outcomes. Conversely, adverse environments may exacerbate genetic vulnerabilities. For example, methylation changes in *OXTR* and *NR3C1* are frequently observed in individuals with early trauma, further impairing oxytocin and cortisol signaling [18].

Genetic basis of emotional regulation

Effective emotional regulation is fundamental for sustaining relationship satisfaction and stability. Proper management and expression of emotions significantly influence how individuals cope with stress, resolve disagreements, and communicate within relationships. Contemporary studies have pinpointed various genes that contribute to emotional regulation, underscoring the genetic foundation of these abilities and their effects on relationship dynamics [19].

A prominent gene associated with emotional regulation is *SLC6A4*, which governs serotonin reuptake – vital for mood balance. Variations in this gene, especially the short allele of the 5-HTTLPR polymorphism, have been connected to heightened emotional sensitivity and reactivity [20]. Nevertheless, other research suggests that environmental factors, such as early life experiences and stress levels, moderate the relationship between this polymorphism and emotional regulation. Some findings even report no significant correlation between *SLC6A4* and emotional reactivity, highlighting the intricate gene-environment dynamics in emotional control.

The catechol-O-methyltransferase gene (*COMT*) is another key player, responsible for the breakdown of dopamine, a neurotransmitter linked to pleasure and reward. The Val158Met polymorphism in this gene is particularly notable. Individuals carrying the Met allele demonstrate lower enzymatic activity and elevated dopamine levels in the prefrontal cortex, leading to enhanced executive functioning and emotional management [21]. This improved emotional regulation can positively affect relationship satisfaction by fostering constructive stress responses and efficient conflict resolution. Additionally, *OXTR* is integral to emotional regulation and social bonding. Oxytocin, often referred to as the “love hormone”, facilitates trust, empathy, and social communication. Genotypic differences at the rs53576 polymorphism of the *OXTR*, such as the GG or AA genotypes, are associated with variations in emotional responsiveness and stress reactions [13]. Furthermore, epigenetic factors like DNA methylation of the *OXTR* gene influence individual differences in emotional expression, further illustrating the genetic and epigenetic contributions to emotional regulation and relationship satisfaction.

Genetic differences can also impact the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which governs stress responses. Polymorphisms in *NR3C1* may affect cortisol levels and stress management [16]. Individuals with certain *NR3C1* variants may display heightened stress sensitivity, potentially hindering effective emotional regulation during conflicts,

thereby diminishing relationship satisfaction. Conversely, those with genetic profiles favoring balanced stress responses are more adept at handling relational stress, promoting relationship stability.

Genetic influences on hormonal mechanisms in relationships

Hormonal mechanisms, influenced by genetic variation, play a significant role in shaping bonding, intimacy, and emotional regulation within romantic relationships. Among these mechanisms, oxytocin and vasopressin stand out due to their prominent roles in fostering social connections, attachment, and emotional balance. Although this section primarily discusses two key hormonal systems, it reflects a broader trend in the field exploring how gene-regulated hormonal pathways contribute to relationship dynamics.

Oxytocin, known as the “love hormone”, is essential for establishing and maintaining social bonds by enhancing trust, empathy, and emotional intimacy. Genetic variations in *OXTR*, particularly the rs53576 polymorphism, have been associated with differences in social cognition and stress responsiveness [13]. Individuals with specific alleles of this gene may exhibit higher empathy and better bonding capabilities, which contribute to relationship satisfaction. Conversely, variants that reduce oxytocin receptor sensitivity may impair emotional closeness, potentially disrupting relationship success. Vasopressin, another hormone intricately linked with oxytocin, plays a vital role in social behaviors and pair bonding. Research has highlighted *AVPR1A* as pivotal in modulating these effects. Specific polymorphisms in *AVPR1A* have been connected to differences in partner attachment and bonding behaviors. Certain alleles correlate with stronger social bonds and greater relationship satisfaction [22], emphasizing the genetic influences underlying relationship dynamics. Additional hormones such as testosterone and estrogen also contribute to romantic and sexual dynamics, though their genetic underpinnings remain less consistently documented. Testosterone often correlates with dominance, competitiveness, and mate-seeking behaviors. While these traits can boost attraction, excessive dominance may threaten relationship stability. Estrogen, on the other hand, supports emotional bonding and nurturing tendencies, enhancing relationship closeness. The interplay between testosterone and estrogen levels, along with genetic variations in their receptors, shapes relationship satisfaction and stability [23].

It is important to note that the literature on genetic regulation of hormone-related behavior in romantic relationships remains relatively limited and sometimes inconsistent. Many studies involve small

sample sizes, hindering the generalization of findings. Moreover, the effects of hormone-related genetic variants are often influenced by environmental factors such as stress, nutrition, and social experiences. Additionally, methodological challenges arise when attempting to measure hormone levels accurately due to their fluctuation in response to various stimuli. The interaction between genetic predispositions and hormonal activity plays a pivotal role in relationship outcomes. For example, individuals genetically inclined toward efficient oxytocin and vasopressin signaling typically exhibit superior social skills and stress management, leading to stronger emotional support and higher relationship satisfaction [24]. In contrast, impaired hormone signaling pathways may hinder intimacy, elevating the risk of dissatisfaction. Environmental factors further modulate these effects. Supportive environments can amplify the positive impact of favorable genetic profiles, while adverse conditions may exacerbate the challenges faced by those with less advantageous genetic variations [23].

Sexual compatibility and genetic compatibility

Genetic compatibility significantly influences sexual attraction and long-term relationship satisfaction. One of the most explored genetic systems in this domain is the major histocompatibility complex (MHC), which plays a critical role in immune system functioning. Research suggests that individuals are often subconsciously attracted to partners with dissimilar MHC alleles, potentially offering evolutionary advantages to offspring [25]. Nevertheless, findings on MHC compatibility and relationship satisfaction in humans remain inconsistent, as some studies have failed to replicate these associations.

The preference for MHC-dissimilar partners is believed to enhance offspring immunity, increasing survival chances. Seminal studies, such as those by C. Wedekind et al., showed that women favored the scent of men with differing MHC genes, likely mediated through olfactory signals [26]. However, subsequent research has presented conflicting results, showing no clear preference for MHC dissimilarity in partner selection. When examining long-term relationship satisfaction, some studies suggest that MHC-dissimilar couples report greater sexual and relationship fulfillment. This satisfaction may stem from enhanced immune diversity in offspring and a lower risk of fertility problems. However, cultural and environmental influences may moderate the extent of MHC compatibility's effects on relationship satisfaction [25].

Pheromones – chemical signals believed to influence sexual attraction – are also hypothesized

to convey information about genetic compatibility, particularly regarding MHC diversity. Despite this, empirical evidence remains limited, with some studies failing to establish a robust link between pheromonal attraction and genetic compatibility [26]. Consequently, the role of pheromones in human mate selection warrants cautious interpretation. Beyond the MHC, other genetic markers also contribute to sexual compatibility and relationship dynamics. For instance, variations in neurotransmitter systems, including dopamine and serotonin, can affect personality traits and sexual behaviors. Couples whose genetic profiles align in these systems may experience more synchronized sexual preferences and behaviors, enhancing both emotional and sexual intimacy, which are crucial for long-term relationship satisfaction [17].

Genetic contributions to communication styles

Effective communication is fundamental to maintaining healthy relationships, playing a key role in relationship satisfaction and stability. Genetic influences significantly shape individual communication patterns and styles. Variations in genes that regulate neurotransmitter systems, particularly those involving dopamine and serotonin, account for differences in communication behaviors, such as expressiveness, responsiveness, and conflict resolution.

A major area of research examines *SLC6A4* and its connection to emotional regulation and communication. The 5-HTTLPR polymorphism in this gene, consisting of short (S) and long (L) alleles, is especially noteworthy. Individuals carrying the S allele often display heightened emotional sensitivity and reactivity, impacting their communication approach. These individuals may exhibit greater emotional expressiveness but encounter challenges in regulating emotions during conflicts, potentially resulting in more volatile and less effective communication [19]. Conversely, those with the L allele generally demonstrate better emotional control, leading to more stable and constructive communication patterns. *OXTR* also plays a vital role in communication. Oxytocin, essential for social bonding and emotional regulation, influences communication behaviors significantly. Specific genotypic variations at the *OXTR* rs53576 locus, including the GG genotype, are linked to heightened empathy and improved communication behaviors. Certain genotypes correspond with higher levels of empathy and supportive communication, fostering relationship satisfaction and stability [13]. However, individuals with less favorable genotypes might find empathic communication more challenging,

potentially resulting in misunderstandings and relationship conflicts.

Although *DRD4* has been hypothesized to affect communication styles, empirical evidence remains limited [17]. While some research links *DRD4* polymorphisms to novelty-seeking behavior and impulsivity, their direct impact on communication within relationships is not well-supported. Instead, gene-environment interactions seem more influential in shaping communication patterns. For example, interventions like relationship counseling and behavioral training can help individuals with genetic tendencies toward communication challenges, reducing risks and improving relational outcomes [23].

Mental health, genetic predispositions, and relationship outcomes

Genetic predispositions to mental health conditions greatly affect relationship satisfaction and stability. Understanding the role of these genetic factors in mental health challenges provides insight into the complexities of relationship dynamics and highlights strategies for managing their effects. Mental health disorders such as depression, anxiety, and bipolar disorder have established genetic underpinnings. Variations in genes related to neurotransmitter function, stress response, and neural plasticity increase susceptibility to these conditions. For example, the *SLC6A4* is associated with a heightened risk of depression and anxiety. Individuals carrying the short allele of the 5-HTTLPR polymorphism experience less efficient serotonin reuptake, resulting in prolonged stress responses and negative emotional states [19]. Such vulnerabilities can strain relationships by increasing emotional instability, conflict, and reducing emotional support. Bipolar disorder, marked by alternating episodes of depression and mania, also has genetic components. Variants in the *CACNA1C*, which influence calcium channel function, are linked to bipolar disorder. These genetic predispositions can result in unpredictable mood shifts, posing challenges for sustaining stable and fulfilling relationships [17]. Partners of individuals with bipolar disorder may face difficulties due to inconsistent emotional availability and the disorder's impact on daily interactions.

These genetic predispositions not only affect individuals but also impact their partners and relationships. Managing a partner's mental health condition can lead to caregiver fatigue, reduced relationship satisfaction, and increased conflict. Moreover, societal stigma and limited understanding of mental health issues can intensify these challenges, making it harder for couples to access necessary support [13]. Nonetheless, psychiatric interventions

can help mitigate the effects of genetic vulnerabilities on relationships. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) enhances emotional regulation in individuals genetically predisposed to mood disorders, lowering relational conflict and improving communication. Additionally, couples therapy offers structured guidance for addressing mental health complexities in relationships, fostering mutual understanding and coping strategies [27]. Comorbid genetic risks, such as overlapping vulnerabilities to anxiety and depression, may further complicate relationship dynamics. For such cases, early intervention and sustained support become crucial for couples to navigate these challenges successfully [28].

Interplay between genetics and environment

The complex interaction between genetics and environmental factors profoundly influences relationship outcomes. Gene-environment interactions describe how genetic predispositions and environmental influences collectively shape individual behaviors and relational dynamics. While genetic factors lay the groundwork for certain traits, environmental contexts modulate these influences, leading to diverse relationship outcomes. A notable example of gene-environment interaction is the influence of *SLC6A4* on emotional regulation and relationship satisfaction. Individuals with the short allele of the 5-HTTLPR polymorphism are more prone to stress and negative emotional states. However, supportive environments can help buffer these genetic vulnerabilities, resulting in improved emotional regulation and relationship satisfaction. In contrast, adverse environments, marked by high stress or conflict, may exacerbate genetic risks, leading to poorer relational outcomes [19]. Genetic predispositions also interact with environmental factors to shape attachment styles and relationship stability. For example, *OXTR*, crucial for social bonding and emotional regulation, plays a significant role. Research indicates that individuals with particular *OXTR* genotypes respond differently to social support and attachment-related cues. Supportive environments promote secure attachment styles, fostering trust, emotional intimacy, and relationship stability. However, environments lacking social support or characterized by neglect can lead to insecure attachment styles, such as anxious or avoidant attachment, which negatively affect relationship satisfaction and stability [13].

Cultural and socioeconomic factors further influence gene-environment interactions. In collectivist cultures, robust social support systems may help counteract genetic risks for attachment insecurity, enhancing relationship stability. Conversely, in individualistic cultures where

independence is emphasized, genetic tendencies toward anxiety or avoidance may be intensified by weaker social safety nets [29]. Socioeconomic status also shapes these interactions – individuals with genetic risks for emotional dysregulation may fare better in resource-rich environments offering mental health support and counseling, while those in lower socioeconomic settings may face greater challenges due to limited access to such resources [30]. Additionally, childhood experiences significantly impact gene-environment interactions and adult relationship outcomes. Supportive childhood environments characterized by warmth and secure attachments can mitigate genetic risks for mental health issues, leading to healthier relationships in adulthood [31]. Conversely, adverse childhood experiences, such as abuse or neglect, can amplify genetic risks, resulting in poorer mental health and relationship outcomes.

Case studies and empirical evidence

Case studies and empirical research offer valuable insights into how genetic factors influence relationship stability and satisfaction. Longitudinal studies, particularly twin studies, have been instrumental in uncovering the intricate relationship between genetics and relationship outcomes. The Minnesota Twin Family Study is a pivotal investigation in this field, examining the genetic and environmental determinants of psychological traits and relationship dynamics. By tracking twins from adolescence through adulthood, this study has clarified how genetics and environment contribute to crucial traits like emotional regulation, personality, and social behaviors, all of which are key to relationship success [32].

Research using twin study methodologies, such as the work by E.L. Spotts et al., highlights the heritability of marital satisfaction. Their findings suggest that 30–40 % of the variance in marital satisfaction is attributable to genetic factors, with the rest shaped by individual experiences and environmental contexts. This underscores that while genetics plays a notable role, environmental influences are equally critical [30]. Qualitative case studies complement these large-scale investigations by providing in-depth perspectives on how genetics affects relationship dynamics. For example, K.S. O'Connell et al. examined couples where one partner had a genetic predisposition to bipolar disorder, revealing how genetic vulnerability and environmental stressors collectively impact relationship outcomes. The study also emphasized the role of therapeutic interventions in mitigating genetic risks [33]. To maintain methodological integrity, studies analyzed in this review were

selected based on rigorous criteria, including substantial sample sizes, replication across diverse populations, and evaluations using frameworks like the Critical Appraisal Skills Programme (CASP). This ensures the robustness and reliability of the findings presented.

Ethical and social implications

Exploring genetic contributions to relationship satisfaction raises essential ethical and societal issues. As genetic research continues to advance, addressing these implications becomes critical. A primary ethical concern revolves around genetic privacy and the potential misuse of sensitive genetic data. There is a real risk that such information could be exploited for discrimination in employment, insurance, or personal relationships. The prospect of genetic screening for relationship-related traits may also lead to stigmatization based on genetic predispositions [34]. Establishing stringent privacy protections and ethical frameworks is therefore essential. Another concern involves genetic determinism – the belief that genetic makeup solely determines behavior and relationship outcomes. This oversimplified perspective neglects the significant influence of environmental factors and individual agency. An ethical approach to communicating genetic findings must balance the acknowledgment of genetic influences with an understanding of contextual factors and personal choices [35].

Real-world ethical challenges further illustrate these concerns. For instance, the emergence of genetic testing in dating platforms raises questions about consent, privacy, and the commodification of genetic compatibility. While proponents argue that such tools could enhance relationship outcomes, critics warn they may reinforce genetic determinism and unfairly exclude certain individuals [36]. Policymakers and ethicists must carefully weigh these risks when considering the application of genetic research in matchmaking services. Addressing these ethical and social issues requires a multidisciplinary approach, involving collaboration among geneticists, ethicists, sociologists, and policymakers. Public education and engagement are also crucial for fostering a nuanced understanding of genetic research and its implications for human relationships [37].

Future directions and research needs

The intersection of genetics and relationship science presents vast opportunities for further exploration. Despite recent progress, numerous research gaps remain that future studies must address. A key area for future research involves delving deeper into gene-environment interactions.

Although it is recognized that genetics and environment jointly influence relationship dynamics, the specific mechanisms of these interactions are not yet fully understood. Future studies should investigate how diverse environmental factors – such as cultural norms, socioeconomic status, and life stressors – interact with genetic predispositions to shape relationships [30]. Longitudinal research that follows individuals and couples over time can provide critical insights. Another promising avenue is the study of epigenetics, which examines how environmental factors can alter gene expression without changing the DNA sequence. Understanding how these epigenetic modifications influence relationship-related behaviors and emotional regulation could lead to more nuanced insights into relationship dynamics [13]. Such research will require advanced methodologies, including genomic sequencing and sophisticated bioinformatics tools. Additionally, large-scale genome-wide association studies (GWAS) are needed to identify genetic markers linked to relationship traits like communication styles, emotional regulation, and attachment patterns. The use of polygenic risk scores could also enhance the predictive accuracy of genetic contributions to relationships [38]. Expanding the diversity of study populations is crucial to ensure findings are applicable beyond Western, educated, industrialized, rich, and democratic (WEIRD) societies (NHS – Race and Health Observatory, 2024).

Neuroimaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography should also be leveraged to explore the neural mechanisms underlying relationship dynamics [39]. Furthermore, technologies like CRISPR-Cas9 could provide controlled insights into genetic influences on social behaviors, although ethical concerns surrounding their application must be carefully managed [40]. Artificial intelligence (AI) and machine learning offer additional avenues for innovation. AI-driven models can integrate genetic, psychological, and environmental data to develop personalized relationship counseling strategies and predict relationship satisfaction. These tools could identify couples at risk of relationship difficulties, allowing for timely and targeted interventions [41]. Interdisciplinary research that bridges genetics, psychology, neuroscience, and sociology will be essential in unraveling the complexities of relationships. Such collaborative efforts will support the development of holistic interventions and inform policies aimed at promoting healthy and fulfilling relationships [42].

Conclusions

This review highlights the specific genetic mechanisms that influence romantic relationship dynamics. Genes such as *OXTR* and *AVPR1A* are linked to emotional bonding, trust, and relationship satisfaction. Polymorphisms in *SLC6A4* affect emotional regulation and stress sensitivity, contributing to relationship instability. Additionally, compatibility within the major histocompatibility complex (MHC) may influence sexual attraction and partner selection, though empirical findings are mixed. Beyond these loci, heritable traits like neuroticism, agreeableness, and attachment tendencies also shape how individuals form and sustain relationships. However, genetic influences do not operate in isolation. They interact dynamically with environmental conditions, including early life experiences, stress exposure, and social context. Twin, longitudinal, and neuroimaging studies increasingly reveal the complexity of these interactions. Emerging insights from polygenic models and epigenetics hold promise for personalizing relationship counseling and identifying relational vulnerabilities. Still, any practical application must navigate ethical challenges related to determinism, stigmatization, and genetic privacy. Ultimately, while genetic research offers valuable understanding of relational behavior, environmental support, therapeutic interventions, and personal agency remain essential to fostering stable and fulfilling romantic partnerships.

References

1. Gordon A.M., Chen S. The role of sleep in interpersonal conflict. *Social Psychological and Personality Science*. 2013;5(2):168–175. doi: 10.1177/1948550613488952
2. Plomin R., von Stumm S. The new genetics of intelligence. *Nat. Rev. Genet.* 2018;19(3):148–159. doi: 10.1038/nrg.2017.104
3. Wray N.R., Ripke S., Mattheisen M., Trzaskowski M., Byrne E.M., Abdellaoui A., Adams M.J., Agerbo E., Air T.M., Andlauer T.M.F., ... Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat. Genet.* 2018;50(5):668–681. doi: 10.1038/s41588-018-0090-3
4. Simpson J.A., Belsky J. Attachment theory within a modern evolutionary framework. In: *Handbook of Attachment, Third Edition: Theory, Research, and Clinical Applications*. 2016. Available at: clck.ru/3MfgWX
5. Canli T., Lesch K.P. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat. Neurosci.* 2007;10(9):1103–1109. doi: 10.1038/nn1964

6. Carter C.S. The oxytocin-vasopressin pathway in the context of love and fear. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017;8:356. doi: 10.3389/fendo.2017.00356
7. Roberts S.C., Havlicek J., Flegr J., Hruskova M., Little A.C., Jones B.C., Perrett D.I., Petrie M. Female facial attractiveness increases during the fertile phase of the menstrual cycle. *Proc. Biol. Sci.* 2004;271(Suppl 5):S270–S272. doi: 10.1098/rsbl.2004.0174
8. Reis H.T. The role of intimacy in interpersonal relations. *Journal of Social and Clinical Psychology*. 1990;9(1):15–30. doi: 10.1521/jscp.1990.9.1.15
9. Handbook of depression. 3rd edition. Eds. I.H. Gotlib, C.L. Hammen. Guilford Publications, 2015. 642 p.
10. Adams M.J., Howard D.M., Luciano M., Clarke T.K., Davies G., Hill W.D.; 23 and Me Research Team; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Smith D., Deary I.J., Porteous D.J., McIntosh A.M. Genetic stratification of depression by neuroticism: revisiting a diagnostic tradition. *Psychol. Med.* 2020;50(15):2526–2535. doi: 10.1017/S0033291719002629
11. Nagel M., Jansen P.R., Stringer S., Watanabe K., de Leeuw C.A., Bryois J., Savage J.E., Hammerschlag A.R., Skene N.G., Muñoz-Manchado A.B., ... Posthuma D. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449,484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. *Nat. Genet.* 2018;50(7):920–927. doi: 10.1038/s41588-018-0151-7
12. Lo M.T., Hinds D.A., Tung J.Y., Franz C., Fan C.C., Wang Y., Smeland O.B., Schork A., Holland D., Kauppi K., ... Chen C.H. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nat. Genet.* 2017;49(1):152–156. doi: 10.1038/ng.3736
13. Maud C., Ryan J., McIntosh J.E., Olsson C.A. The role of oxytocin receptor gene (OXTR) DNA methylation (DNAm) in human social and emotional functioning: a systematic narrative review. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):154. doi: 10.1186/s12888-018-1740-9
14. Erkkö L., Zumarraga M., Arrue A., Zamalloa M.I., Arnaiz A., Olivas O., Moreno-Calle T., Saez E., Garcia J., Marin E., ... Basterreche N. Genetics of adult attachment: An updated review of the literature. *World J. Psychiatry*. 2021;11(9):530–542. doi: 10.5498/wjp.v11.i9.530
15. Tost H., Champagne F.A., Meyer-Lindenberg A. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat. Neurosci.* 2015;18(10):1421–1431. doi: 10.1038/nn.4108
16. Riggs S.A., Sahl G., Greenwald E., Atkinson H., Paulson A., Ross C.A. Family environment and adult attachment as predictors of psychopathology and personality dysfunction among inpatient abuse survivors. *Violence Vict.* 2007;22(5):577–600. doi: 10.1891/088667007782312159
17. Verbeke W., Bagozzi R.P., van den Berg W.E. The role of attachment styles in regulating the effects of dopamine on the behavior of salespersons. *Front. Hum. Neurosci.* 2014;8:32. doi: 10.3389/fnhum.2014.00032
18. Fearon R.P., Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzendoorn M.H., Lapsley A.M., Roisman G.I. The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child Dev.* 2010;81(2):435–456. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01405.x
19. Hariri A.R., Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn. Sci.* 2006;10(4):182–191. doi: 10.1016/j.tics.2006.02.011
20. Gotlib I.H., Joormann J., Foland-Ross L.C. Understanding familial risk for depression: A 25-year perspective. *Perspect. Psychol. Sci.* 2014;9(1):94–108. doi: 10.1177/1745691613513469
21. Bardel G., Gross A.T., Neacsiu C.B. The neural circuitry of emotional regulation: evidence from multimodal imaging. *Neurosci. Biomed. Eng.* 2024;1(1):27–41. doi: 10.35335/pwa46w25
22. Walum H., Westberg L., Henningsson S., Neiderhiser J.M., Reiss D., Igl W., Ganiban J.M., Spotts E.L., Pedersen N.L., Eriksson E., Lichtenstein P. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(37):14153–14156. doi: 10.1073/pnas.0803081105
23. Feldman R. What is resilience: an affiliative neuroscience approach. *World Psychiatry*. 2020;19(2):132–150. doi: 10.1002/wps.20729
24. Roberts S.C., Gosling L.M., Carter V., Petrie M. MHC-correlated odour preferences in humans and the use of oral contraceptives. *Proc. Biol. Sci.* 2008;275(1652):2715–2722. doi: 10.1098/rspb.2008.0825
25. Winternitz J., Abbate J.L., Huchard E., Havlicek J., Garamszegi L.Z. Patterns of MHC-dependent mate selection in humans and nonhuman primates: a meta-analysis. *Mol. Ecol.* 2017;26(2):668–688. doi: 10.1111/mec.13920
26. Milinski M., Wedekind C. Evidence for MHC-correlated perfume preferences in humans. *Behavioral Ecol.* 2001;12(2):140–149. doi: 10.1093/beheco/12.2.140
27. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*. 2003;160(4):636–645. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
28. Caspi A., Moffitt T.E. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7(7):583–590. doi: 10.1038/nrn1925
29. Belsky J., Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychol. Bull.* 2009;135(6):885–908. doi: 10.1037/a0017376
30. Spotts E.L., Neiderhiser J.M., Towers H., Hansson K., Lichtenstein P., Cederblad M., Pederson N.L.,

- Reiss D. Genetic and environmental influences on marital relationships. *J. Fam. Psychol.* 2004;18(1):107–119. doi: 10.1037/0893-3200.18.1.107
31. Starr L.R., Hammen C., Brennan P.A., Najman J.M. Serotonin transporter gene as a predictor of stress generation in depression. *J. Abnorm. Psychol.* 2012;121(4):810–818. doi: 10.1037/a0027952
32. Luo S., Yu D., Han S. Genetic and neural correlates of romantic relationship satisfaction. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2016;11(2):337–348. doi: 10.1093/scan/nsv117
33. O'Connell K.S., Coombes B.J. Genetic contributions to bipolar disorder: current status and future directions. *Psychol. Med.* 2021;51(13):2156–2167. doi: 10.1017/S0033291721001252
34. Khabour O.F., Abu-Siniyeh A.A., Alzoubi K.H., Al-Sheyab N.A. Challenges faced by behavioral genetic studies: researchers perspective from the MENA region. *Curr. Genomics.* 2021;22(7):550–556. doi: 10.2174/1389202923666211216162141
35. Nuffield Council on Bioethics. Genetics and human behaviour: the ethical context. *J. Int. Bioethique.* 2003;14(3-4):171–192.
36. Hawkins A.K., Ho A. Genetic counseling and the ethical issues around direct-to-consumer genetic testing. *J. Genet. Couns.* 2012;21(3):367–373. doi: 10.1007/s10897-012-9488-8
37. McGuire A.L., Gabriel S., Tishkoff S.A., Wonkam A., Chakravarti A., Furlong E.E.M., Treutlein B., Meissner A., Chang H.Y., López-Bigas N., Segal E., Kim J.S. The road ahead in genetics and genomics. *Nat. Rev. Genet.* 2020;21(10):581–596. doi: 10.1038/s41576-020-0272-6
38. Armitage J.M., Wang R.A.H., Davis O.S.P., Haworth C.M.A. A polygenic approach to understanding resilience to peer victimisation. *Behav. Genet.* 2022;52(1):1–12. doi: 10.1007/s10519-021-10085-5
39. Bigos K.L., Hariri A.R. Neuroimaging: technologies at the interface of genes, brain, and behavior. *Neuroimaging. Clin. N. Am.* 2007;17(4):459–467. doi: 10.1016/j.nic.2007.09.005
40. Race and Health Observatory. Ethnic inequities in genomics and precision medicine: review report. 2024. Available at: <https://www.nhs.uk/research/ethnic-inequities-in-genomics-and-precision-medicine-review-report/>
41. Lee H., Yoon D.E., Kim K. Genome editing methods in animal models. *Anim. Cells Syst. (Seoul).* 2020;24(1):8–16. doi: 10.1080/19768354.2020.1726462
42. Relationship science: integrating evolutionary, neuroscience, and sociocultural approaches. Eds.: O. Gillath, G. Adams, A. Kunkel. Washington: Amer. psychol. assoc., 2012. 254 p.

Information about the author:

Eskandar Kirolos, ORCID: 0000-0003-0085-3284, e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com

Сведения об авторе:

Киролос Эскандар, ORCID: 0000-0003-0085-3284, e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com

Поступила в редакцию 19.02.2025

После доработки 22.04.2025

Принята к публикации 28.06.2025

Received 19.02.2025

Revision received 22.04.2025

Accepted 28.06.2025

Молекулярные звенья патогенеза эндометриоза – потенциальные мишени диагностики и таргетной терапии: обзор литературы

В.А. Юмашева, О.А. Лобанова, Н.Б. Парамонова, Д.Д. Абашева

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

Резюме

Эндометриоз является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний. Его этиология и патогенез на сегодняшний день не установлены. Актуальными проблемами также являются диагностика и лечение эндометриоза. Существующие теории не объясняют в полной мере причины возникновения и механизмы развития данного заболевания, что не позволяет разработать максимально эффективные тактики лечения и профилактики эндометриоза. Решению этих задач посвящено большое количество современных исследований, среди которых наиболее актуальным является изучение роли различных биомолекул в развитии эндометриозной болезни. В данном обзоре мы обобщили современные данные по некоторым биомолекулам, которые могут играть важную роль в возникновении эндометриоза: факторам хронического воспаления (M2-ассоциированные факторы, аргиназа-1, CD11b), неоваскуляризации (VEGF, HIF-1 α , декорин), инвазии (RPLP1, H3K27me3, TWIST1, RON, CD47, TSP1, SIRP α), аутофагии (LC3B-II, p62, Beclin, NLRC5), а также указывающим на выраженную пролиферативную активность, активный метаболизм в клетках эктопического эндометрия (MCT, GLUT) и формирование нервных волокон (NFASC, CHL1, c-Fos). Изучение данных молекул поможет углубить понимание природы и механизма развития заболевания, разработать диагностический набор его маркеров, а также эффективные методы лечения, в том числе таргетной терапии.

Ключевые слова: эндометриоз, патогенез, молекулярные маркеры, эктопический эндометрий, таргетная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Абашева Д.Д., e-mail: daryaabash5@gmail.com

Для цитирования. Юмашева В.А., Лобанова О.А., Парамонова Н.Б., Абашева Д.Д. Молекулярные звенья патогенеза эндометриоза – потенциальные мишени диагностики и таргетной терапии: обзор литературы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):78–89. doi: 10.18699/SSMJ20250408

Molecular links in endometriosis pathogenesis as targets for diagnosis and targeted therapy: a review

V.A. Yumasheva, O.A. Lobanova, N.B. Paramonova, D.D. Abasheva

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Minzdrav of Russia
119991, Moscow, Trubetskaya st., 8, str. 2*

Abstract

Endometriosis is a common gynecological disorder. Nowadays, its etiology and pathogenesis remain unknown. Its diagnosis and treatment are one of the most urgent problems. Existing theories do not fully explain the causes and mechanisms of the disease development, so the most effective treatment has not yet been found. Due to this fact, we cannot effectively prevent this disease. Many researchers try to solve this problem. The most important issue is studying various biomolecules' role in endometriosis development. In this review, we summarized data on some molecules that may play an important role in endometriosis development, including factors of chronic inflammation (M2-associated markers, arginase 1, CD11b), neovascularization (VEGF, HIF-1 α , decorin), invasion (RPLP1, H3K27me3, TWIST1, RON, CD47, TSP1, SIRP α), autophagy (LC3B-II, p62, Beclin, NLRC5), proliferative activity and active metabolism in

ectopic endometrial cells (MCT, GLUT), neurogenesis (NFASC, CHL1, c-Fos). The study of these molecules will help to deepen the understanding of the nature and mechanism of the disease, develop a diagnostic set of its markers, as well as effective treatment methods, including targeted therapy.

Key words: endometriosis, pathogenesis, molecular markers, ectopic endometrium, targeted therapy.

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

Correspondence author. Abasheva D.D., e-mail: daryaabash5@gmail.com

Citation. Yumasheva V.A., Lobanova O.A., Paramonova N.B., Abasheva D.D. Molecular links in endometriosis pathogenesis as targets for diagnosis and targeted therapy: a review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):78–89. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250408

Введение

Эндометриоз является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний и встречается у каждой десятой женщины репродуктивного возраста, что составляет более 175 млн женщин в мире [1]. Заболевание характеризуется разрастанием ткани эндометрия за пределами полости матки и является одной из основных причин нарушений менструального цикла, болевого синдрома и бесплодия. К факторам риска развития эндометриоза относятся обильные и длительные менструации, долгий репродуктивный период, низкая физическая активность и оперативные вмешательства на органах брюшной полости. Немаловажную роль играют и врожденные препятствия оттока менструальной крови. Так, при стенозе шейки матки эндометриоз встречается чаще [1, 2]. Генетические и иммунологические факторы также играют важную роль в развитии эндометриоза [2]. У женщин с отягощенной наследственностью эндометриоз возникает примерно в 6 раз чаще. В эктопическом эндометрии часто обнаруживаются соматические мутации генов *KRAS*, *PIK3CA*, *ARID1A*, *PPP2R1A* и т.д. Имеют место и эпигенетические изменения,

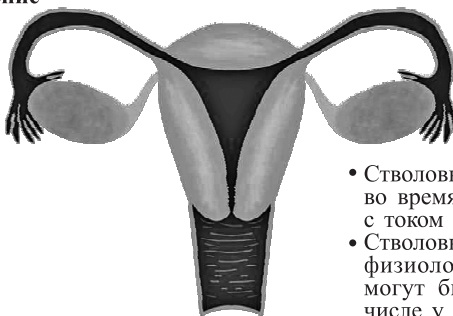
например, метилирование в промоторах *ESR1*, *ESR2*, *PGR*, *NR5A1*, *CYP19A1*, кластеров генов *HOX* и генов семейства *GATA*. Также следует отметить, что эктопическая и эутопическая ткань эндометрия имеет различные микроРНК-профили. Для эндометриоза характерно хроническое воспаление, при этом в эктопическом эндометрии наблюдается повышение содержания COX-2, IL-1 β , IL-8, TNF- α , PGE-2 и др. [3].

Этиология и патогенез эндометриоза на сегодняшний день не установлены, существует несколько теорий его развития (рисунок). Наиболее популярна имплантационная (метастатическая, транслокационная) теория, согласно которой заболевание возникает при имплантации ткани эндометрия в не характерных для нее местах вследствие ретроградной менструации, хирургических манипуляций, распространения ткани эндометрия с током лимфы или крови [2].

Также существует и не теряет актуальности метапластическая теория, объясняющая появление эндометриодных гетеротопий в результате трансформации мезотелия [2, 4]. Наиболее распространенной формой эндометриоза, происхождение которой можно объяснить с помощью этой

Ретроградное маточное кровотоечение

Возникновение эндометриоза вследствие ретроградного neonatalного маточного кровотоечения



Дизонтогенетическая теория

Возникновение эндометриоза в патологических очагах из остатков мюллеровых протоков в результате метаплазии

Теория стволовых клеток

- Стволовые клетки эндометрия при отторжении во время менструации могут распространяться с током лимфы или крови
- Стволовые клетки костного мозга способствуют физиологической регенерации эндометрия и могут быть источником эндометриоза, в том числе у мужчин

Метапластическая теория

Возникновение эндометриоза в результате метаплазии целомического эпителия

Теории происхождения эндометриоза

Theories of endometriosis etiology

теории, является эндометриоз яичников: в норме яичники покрыты мезотелием, последний, в свою очередь, в эмбриональном периоде происходит из целомического эпителия, а также обладает большим метапластическим потенциалом и может инвагинировать в яичник [5]. Факторы, способствующие инвагинации мезотелия в яичник, на сегодняшний день неизвестны, однако предполагается влияние EDC (гормонально активных агентов), гормонов и факторов иммунитета [4, 6]. Дизонтогенетическая теория схожа с метапластической, однако при этом трансформация не ограничена только мезотелием [5]. Согласно этой теории в процессе эмбриогенеза некоторые изменения в дифференцировке клеток или перемещение мюллеровых и вольфовых протоков могут стимулировать распространение примордиальных стволовых клеток эндометрия [7]. Как правило, эти клетки располагаются на задней стенке тазового дна и остаются неактивными до полового созревания, а затем активируются при стимуляции эстрогенами [8]. Относительно новой является теория развития эндометриоза вследствие ретроградного неонатального маточного кровотечения, которая может объяснить его ранний дебют [9].

В последние годы набирает актуальность теория происхождения эндометриоза из стволовых клеток эндометрия или костного мозга [2]. Так, во время менструации происходит отторжение клеток эндометрия, в том числе и стволовых клеток, которые могут пассивно проникать в кровеносные и лимфатические сосуды, это обуславливает образование эктопических очагов [10]. Что касается стволовых клеток костного мозга, предполагается, что данные клетки способствуют физиологической регенерации эндометрия, и их количество в крови может увеличиваться во время менструации и фазы пролиферации эндометрия. В литературе имеются данные о том, что стволовые клетки костного мозга вносят непосредственный вклад в образование как эпителиальных, так и стромальных клеток эндометрия [11]. Считается, что они являются основным источником стволовых клеток, которые вызывают разрастание эктопических очагов эндометрия вне брюшной полости, и могут быть источником редких случаев эндометриоза у мужчин [12, 13].

Диагностика эндометриоза представляет собой одну из наиболее актуальных проблем. В настоящее время ее «золотым стандартом» являются лапароскопия со взятием биопсии и дальнейшее гистологическое исследование полученного материала. Однако не установлено общепринятых иммуногистохимических и иных биомаркеров эндометриоза. В развитии заболевания наибо-

лее изучена роль таких молекул, как рецепторы эстрогенов, прогестерона и андрогенов, матриксные металлопротеиназы, N- и E-кадгерин, цитокератин, Ki67, IL-1 β , Bcl-2, ARID1A, PTEN, CD10 и др. [2, 14–17]. Молекулы, применяемые для исследования этиопатогенеза и диагностики эндометриоза, можно разделить на несколько групп: факторы хронического воспаления, инвазии, неоваскуляризации, аутофагии, а также указывающие на выраженную пролиферативную активность, активный метаболизм в клетках эктопического эндометрия и процесс формирования нервных волокон.

В настоящем обзоре рассмотрены звенья молекулярного патогенеза, возможность применения таргетной терапии, а также актуальные исследования биологических препаратов против эндометриоза.

Материал и методы

Проведен поиск литературы в базах Google Scholar и PubMed за последние 10 лет по ключевым словам и их комбинациям: «эндометриоз», «патогенез», «молекулярные маркеры», «молекулярный патогенез», «терапия», «таргетная терапия», «моноклональные антитела», «диагностика», «endometriosis», «molecular markers», «pathogenesis», «molecular pathogenesis», «therapy», «targeted therapy», «monoclonal antibody», «diagnosis». В обзор включены статьи, написанные на русском и английском языках. В его основу легли результаты наиболее актуальных оригинальных научных исследований и обзоров литературы, освещающих молекулярный патогенез эндометриоза, его диагностику и потенциальные мишени таргетной терапии. Исследования применения и эффективности гормональных препаратов и хирургических методов лечения из поиска исключены.

Факторы хронического воспаления

M2-ассоциированные факторы

Эндометриоз характеризуется хроническим воспалением, при котором наблюдается инфильтрация ткани воспалительными клетками, в том числе макрофагами. При этом происхождение макрофагов, ассоциированных с эндометриозом, изучено недостаточно хорошо. Однако установлено, что в патологическом процессе участвуют не только макрофаги эндометрия, но и перитонеальные макрофаги с дисфункциональным фенотипом [18]. В научной литературе также имеются данные о том, что при эндометриозе рекрутирование и поляризация макрофагов в состояние M2 может быть опосредовано действием IL-17A,

который продуцируют Th17. Макрофаги 2 типа секретируют противовоспалительные цитокины, факторы роста и факторы репарации и таким образом стимулируют уклонение клеток гетеротипий от иммунного ответа, ремоделирование внеклеточного матрикса, васкуляризацию и образование нервных волокон [19–21]. Также они способствуют гиперплазии эктопического эндометрия, тем самым приводя к прогрессированию заболевания [19, 20].

Как правило, для того чтобы доказать наличие в эктопическом эндометрии макрофагов 2 типа, проводят иммуногистохимическое исследование с применением маркеров CCL17 и CD206 [19, 20]. В биоинформатическом исследовании Z. Cui et al. выявлены еще пять потенциальных маркеров эндометриоза, связанных с M2-макрофагами: медиатор SYK, ген *BIN2*, белок ADAM12, рецепторы CCR5 и MRC1. Авторы установили гиперэкспрессию гена *BIN2*, увеличение содержания рецепторов CCR5 и MRC1 и снижение представленности белков SYK и ADAM12 в эктопическом эндометрии. Наиболее высокая диагностическая точность определена для MRC1 (площадь под кривой (AUC) 0,8864), а самая низкая – для SYK (AUC 0,7645) [19]. Обнаружение и анализ специфических факторов и маркеров макрофагов, ассоциированных с эндометриозом, могут способствовать изучению патогенеза, прогрессирования, стадирования и диагностики данного заболевания. Кроме того, макрофаги могут быть потенциальной мишенью таргетной терапии, в том числе благодаря своей фенотипической пластичности [22].

Аргиназа-1

Аргиназа-1 – фермент, продуцируемый клетками миелоидного ряда, который истощает запас L-аргинина, играющего важную роль в активации и дифференцировке Т-клеток. Таким образом, дефицит этой аминокислоты приводит к снижению количества Т- и NK-клеток [23, 24]. В связи с этим роль аргиназы-1 в развитии эндометриоза может заключаться в подавлении иммунного ответа на разрастание эктопических очагов эндометриоидной ткани.

В исследовании Y. Sun et al. показано, что в эктопическом эндометрии наблюдается повышенная экспрессия аргиназы-1 [25]. E. Satake et al. также обнаружили гиперэкспрессию фермента в ткани эктопического эндометрия [26]. Z. Lu et al. обнаружили, что экспрессия в эктопическом эндометрии лимфоидных клеток, содержащих аргиназу-1, значительно повышена и коррелирует с содержанием данных клеток в крови, что позволяет рассматривать фермент в качестве потенциального маркера как для инвазивной, так и

для неинвазивной диагностики заболевания [27]. В исследовании M. Pliszkiwicz et al. также наблюдалась более высокая концентрация и активность аргиназы-1 в сыворотке крови пациенток с эндометриозом по сравнению с результатами исследований сыворотки крови пациенток группы контроля как в предоперационном, так и послеоперационном периоде, специфичность метода составила 73,6 %, чувствительность – 94,2 %, что подчеркивает адекватность его применения [28]. Определение активности и концентрации фермента в сыворотке крови пациенток с эндометриозом является более перспективным методом диагностики заболевания, чем детекция содержащих аргиназу-1 лимфоидных клеток в связи с неинвазивностью, быстротой и меньшими экономическими затратами при применении данного метода.

Кроме того, отдельного внимания требует изучение возможности повышения доступности L-аргинина для стимулирования иммунного ответа. В исследованиях показано, что аминокислота является необходимым субстратом для развития некоторых злокачественных опухолей [29]. Однако данные о потенциальной связи между заболеваемостью эндометриозом и биодоступностью L-аргинина в настоящее время отсутствуют, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований для изучения возможности коррекции его уровня у пациенток с данной патологией для стимулирования иммунного ответа [28].

CD11b

Интегрин альфа-M (CD11b) – мембранный белок, продукт гена *ITGAM*. CD11b является рецептором адгезии нейтрофилов, а также рецептором фибриногена, фактора X и ICAM-1. Предполагаемая роль CD11b в развитии эндометриоза заключается в подавлении иммунного ответа путем супрессии Т-клеток. В исследовании Y. Sun et al. выявлена повышенная экспрессия CD11b в эктопическом эндометрии и выяснено, что CD33⁺CD14⁺CD11b⁺HLA-DR-моноцитарные супрессорные клетки миелоидного ряда, рекрутируемые и активируемые рецепторами CCR9/CCL25, принимают участие в прогрессировании эндометриоза за счет супрессии Т-клеток и активного синтеза аргиназы-1, что делает их потенциальной мишенью таргетной терапии [25]. Перечисленные иммунологические изменения стимулируют пролиферацию и увеличивают выживаемость клеток эндометрия, тем самым являясь, скорее, факторами прогрессирования заболевания [30]. H. Chen et al. сообщают о повышении содержания CD11b в крови и перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, т.е. пока-

затель можно использовать и для инвазивной, и для неинвазивной диагностики [31].

Факторы неоваскуляризации

VEGF

VEGF – белок, отвечающий за новообразование сосудов (ангиогенез) и образование эмбриональной сосудистой системы (васкулогенез). Различают VEGF-A, отвечающий непосредственно за ангиогенез, а также хемотаксис и вазодилатацию, VEGF-B, который вместе с плацентарным фактором роста PlGF принимает участие в васкулогенезе, VEGF-C, способствующий образованию лимфатических сосудов, и VEGF-D, отвечающий за развитие лимфатических сосудов в легких.

В работах многих авторов показана повышенная экспрессия VEGF-A в эктопическом эндометрии. Согласно данным W.N. Li et al., в эктопическом эндометрии наблюдается гиперэкспрессия и VEGF-C [32]. Это связано с влиянием провоспалительной среды: цитокины IL-1 β и TNF- α способствуют подавлению активности транскрипционного фактора COUP-TFII, в связи с чем увеличивается секреция VEGF-C и, следовательно, образование в эктопическом эндометрии лимфатических сосудов, которые обеспечивают дальнейшую инфильтрацию эндометриоидной ткани иммунными клетками, что приводит к развитию хронического воспалительного процесса. Также в исследовании W.N. Li et al. в крови пациенток с эндометриозом выявлен повышенный уровень внеклеточных везикул, содержащих VEGF-C, чувствительность диагностического метода составила 81,3 %, специфичность – 71,4 % [32]. Метод требует дальнейшей валидации.

Таким образом, VEGF является потенциальной мишенью таргетной терапии эндометриоза, что нашло отражение в исследованиях на животных моделях. Так, применение бевацизумаба – моноклонального антитела, инактивирующего VEGF и используемого как противоопухолевый препарат, привело к замедлению пролиферации эктопического эндометрия и уменьшению объема поражения [33, 34]. В работе J. Bouquet de Joliniere et al. бевацизумаб был впервые использован для лечения пациентки с эндометриозом, среди положительных эффектов препарата были исчезновение лекарственно-резистентной дисменореи, снижение метаболической активности патологических очагов по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии и повышение синтеза прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в эктопическом эндометрии; бевацизумаб назначался в комплексе с хирургическим лечением, после этого пациентке была назначе-

на поддерживающая гормональная терапия [35]. Однако дальнейших исследований применения бевацизумаба у пациенток с эндометриозом не проводилось, что указывает на недостаточную изученность темы и подчеркивает актуальность будущих работ.

HIF-1 α

Фактор транскрипции HIF-1 α является еще одним стимулятором ангиогенеза. Кроме того, HIF-1 α индуцирует транскрипцию генов, продукты которых отвечают за пролиферацию и выживаемость клеток, а также за стимуляцию эритропоэза и регуляцию метаболизма. В нормальной эндометрии повышение экспрессии HIF-1 α встречается в позднюю секреторную и менструальную фазы цикла, что происходит в ответ на гипоксию и связанное с последней влияние активных форм кислорода на окислительно-восстановительное состояние кофактора железа в активном центре домена пролилгидроксилазы [36]. Что касается эктопического эндометрия, экспрессия HIF-1 α в нем намного выше, чем в эутопическом эндометрии [37, 38]. Роль HIF-1 α заключается не только в стимуляции ангиогенеза и регуляции метаболизма, но и в активации эпителиально-мезенхимального перехода и аутофагии. Кроме того, HIF-1 α модулирует экспрессию рецепторов эстрогена β -подтипа, что приводит к снижению синтеза эстрогенов. Y. Wu et al. предполагают, что это может быть вызвано активацией сигнального пути HIF-1 α /FSHR/CYP19A1 в ответ на гипоксию и избыточное содержание железа [39].

В исследовании F. Zhang et al. концентрация HIF-1 α в сыворотке крови была значительно выше у пациенток с эндометриозом и положительно коррелировала с тяжестью дисменореи, чувствительность данного метода составила 71,25 %, специфичность – 70,83 %, что ниже значений, приемлемых для диагностических целей [40]. Известен препарат, напрямую ингибирующий HIF-1 α -3-(5'-гидроксиметил-2'-фурил)-1-бензилиндазол, подавляющий внутрисосудистый тромбоз, сигнальный путь гипоксии в клетках, экспрессию HIF-1 α и VEGF и оказывающий противоопухолевое и антиангиогенное действие [40]. Таким образом, данный препарат может быть использован для терапии различных заболеваний, связанных со сверхэкспрессией HIF-1 α , в том числе для лечения эндометриоза.

Декорин

Декорин – протеогликан, который ингибирует образование коллагеновых фибрилл, ангиогенез, участвует в регуляции аутофагии, а также является паракринным эндогенным ингибитором опухолевого роста [41]. G.A. Aydin et al. установили,

что в эктопическом эндометрии его экспрессия понижена [42]. Можно предположить, что синтез декорина и VEGF происходит по принципу отрицательной обратной связи: при повышенной экспрессии декорина снижается экспрессия VEGF и наоборот. Перечисленные свойства декорина делают возможным использование данного протеогликана в лечении эндометриоза, тем не менее препаратов на его основе разработано не было, а исследования на эту тему пока не проводились.

Факторы, отвечающие за формирование нервных волокон

NFASC и CHL1

Белки NFASC и CHL1 являются молекулами межклеточной адгезии, которые участвуют в регуляции развития и функционирования нервной системы. В исследованиях ряда авторов выявлена гиперэкспрессия NFASC и CHL1 в эктопических эндометриоидных очагах. Предполагается, что данные белки участвуют в формировании нервных волокон в эктопических очагах, а также в развитии нейропатической гипералгезии. Кроме того, повышенный синтез NFASC и CHL1 положительно коррелирует с числом M2-макрофагов и отрицательно – с числом NK-клеток [43, 44], белки стимулируют процессы миграции и инвазии, а также способствуют развитию хронического воспалительного процесса. В исследовании P. Chen et al. выявлена повышенная экспрессия генов *NFASC* и *CHL1* в эктопическом эндометрии, при этом диагностическая точность данного метода достаточно высокая: AUC 0,915 и 0,943 соответственно [47]. Поскольку NFASC обнаруживается и в плазме крови, целесообразность его определения можно рассматривать в рамках не только инвазивной, но и неинвазивной диагностики.

c-Fos

Ядерный протоонкоген c-Fos регулирует процессы пролиферации и дифференцировки клеток. Его роль в развитии эндометриоза однозначно не ясна. В. Peng et al. установили, что c-Fos частично опосредует экспрессию нейронального фактора роста NGF, что, в свою очередь, приводит к образованию нервных волокон и развитию хронического болевого синдрома [45]. По данным H. Pan et al., c-Fos влияет на экспрессию матричной металлопротеиназы-9, которая, в свою очередь, – на экспрессию 17 β -эстрадиола, стимулируя инвазию стромальных клеток эндометрия [46]. Таким образом, c-Fos может стать перспективной мишенью таргетной терапии, так как его ингибирование будет приводить к остановке прогресси-

рования заболевания и снижению выраженности болевого синдрома.

Факторы, отвечающие за пролиферативную активность и инвазию

RPLP1

Белок RPLP1 является частью 60S-субъединицы рибосомы и регулирует процесс трансляции на этапе элонгации. Предполагается, что RPLP1 играет роль в развитии заболеваний, в основе которых лежит процесс пролиферации. Также в исследовании Z. He et al. показано, что RPLP1 влияет на эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование злокачественных опухолей [47]. Z. Alali et al. выявили экспрессию RPLP1 как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии; поскольку в последнем она более выражена, это может указывать на более интенсивную пролиферативную активность его клеток [48].

RON

Трансмембранный белок RON относится к подсемейству рецепторных тирозинкиназ, в основном присутствует в опухолевых клетках и регулирует их дифференцировку, рост, миграцию и выживаемость, также стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, способствует инвазии, прогрессии и метастазированию опухолей. В неопухолевых эпителиальных клетках содержание RON мало. P. Xu et al. выявили повышенную экспрессию белка RON в эутопическом и, в большей степени, в эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом во время поздней секреторной фазы [49]. В исследовании Yu. Qin et al. ингибирование RON привело к снижению миграции и инвазии клеток эндометрия [50]. RON может быть потенциальной мишенью таргетной терапии эндометриоза, однако таких исследований пока не проводилось. Однако на моделях рака молочной железы у мышей комбинация антител к CTLA-4 с делецией гена *RON* или фармакологическим ингибированием белка RON приводила к полной элиминации опухолей у 46 % животных [51].

H3K27me3

Белок H3K27me3 представляет собой эпигенетическую модификацию гистона H3, которая образуется путем триметилирования под действием фермента EZH2. H3K27me3 модулирует экспрессию генов при опухолевых процессах и метастазировании, воспалении, пролиферации и ангиогенезе, в частности, подавляет экспрессию генов *HOX* и повышает экспрессию генов, кодирующих *COX-2*. Согласно результатам исследований ряда авторов, наблюдается чрезмерное образование H3K27me3 в ядрах клеток эндометриоидных

очагов [52–54]. В исследовании T. Xiaolei et al. выявлена обратная зависимость между продукцией H3K27me3 и EZH2 с одной стороны и экспрессией протокадгерина-10 PCDH10 – с другой. H3K27me3 – эпигенетический маркер эндометриоза, который может быть использован для инвазивной диагностики. Снижение содержания PCDH10 может быть связано с увеличением экспрессии гистоновой метилтрансферазы EZH2 и синтеза H3K27me3 у больных эндометриозом, что способствует миграции и инвазии стромальных клеток эндометрия, теоретически создавая основу для лечения эндометриоза [55].

TWIST1

Транскрипционный фактор TWIST1 оказывает влияние на многие процессы: подавляет апоптоз, регулирует экспрессию N- и E-кадгеринов и таким образом активирует эпителиально-мезенхимальный переход, стимулирует миграцию и инвазию клеток. Его экспрессия повышена в эктопическом эндометрии и в эутопической ткани эндометрия пациенток с эндометриозом, что может быть связано с активацией эпителиально-мезенхимального перехода и миграции и в дальнейшем будет способствовать образованию и разрастанию эктопических очагов эндометриозной ткани [56, 57]. Увеличение экспрессии TWIST1 в эутопическом эндометрии может стать предиктором возникновения эндометриоза у женщин группы риска.

CD47, TSP1, SIRPα

Трансмембранный белок CD47 экспрессируется во многих тканях и выполняет разные функции, в том числе является лигандом рецептора SIRPα. Связывание с SIRPα индуцирует ряд событий, приводящих в конечном итоге к снижению фагоцитарной способности макрофагов. Кроме того, CD47 может взаимодействовать с TSP1, что приводит к активации пролиферации и дифференцировке клеток, стимуляции апоптоза и угнетению ангиогенеза. Экспрессия CD47 в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом значительно повышена [58], что может быть связано с рецепторами эстрогена ERβ, взаимодействие которых с промотором CD47 приводит к повышению его экспрессии [59]. Y. Liu et al. показали, что у пациенток с эндометриозом наблюдается более высокая экспрессия ключевых молекул сигнального пути TSP1-CD47-SIRPα, активация которого приводит к повышению пролиферативной активности клеток эндометрия и угнетению иммунного ответа, тем самым способствуя прогрессированию заболевания [60].

В исследовании N. Sasamoto et al. через один год после оперативного лечения эндометриоза в группе с прогрессирующей или сохранившейся

ся тазовой болью уровень CD47 в плазме крови был в 2,68 раза выше, чем в группе, где болевой синдром снизился [61]. Таргетное воздействие на CD47 приводило к увеличению фагоцитарной способности макрофагов и апоптозу эндометриальных стромальных клеток, следовательно, блокаторы CD47 могут эффективно воздействовать на эндометриозные очаги с помощью двойного механизма. Таким образом, терапия, основанная на воздействии на сигнальный путь CD47-SIRPα, имеет определенный потенциал, что подчеркивает актуальность проведения дальнейших исследований в данном направлении [58].

Факторы, указывающие на активный метаболизм в клетках эктопического эндометрия

MCT и GLUT

Трансмембранный белок MCT выполняет функцию симпорта монокарбоновых кислот, в том числе молочной и пировиноградной кислот. Выделяют 14 подтипов MCT, из которых наиболее значимы MCT-1, отвечающий за поступление лактата в клетку, и MCT-4, отвечающий за его экспорт. Большая группа мембранных белков GLUT участвует в переносе глюкозы через клеточную мембрану. Выделяют три класса GLUT: I класс (GLUT-1-4), II класс (GLUT-5,7,9 и 11) и III класс (GLUT-6,8,10 и 12), которые кодируются генами семейства *SLC2A*. Обнаружена повышенная экспрессия MCT-1, MCT-4, GLUT-1 и GLUT-3 в ткани эктопического эндометрия, что авторы связывают с увеличением энергетических затрат на метаболизм, пролиферацию клеток и неоангиогенез [62]. B. McKinnon et al. получили похожие результаты, но примечательным является тот факт, что в эпителиальных и стромальных клетках эндометриозных очагов повышена экспрессия GLUT-1 и в еще большей степени – GLUT-4, что позволяет говорить о ключевой роли GLUT-4 в транспорте глюкозы в эктопическом эндометрии. GLUT-3 преимущественно локализовался в CD45-позитивных, а также в окружающих крупных стволах нервных волокон [63]. Увеличение содержания GLUT-4 в клетках эндометриозных гетеротопий позволяет рассматривать его в качестве маркера для инвазивной диагностики. Повышенная экспрессия GLUT свидетельствует об активном поглощении глюкозы эктопическим эндометрием, что могло бы открывать возможности для диагностики эндометриоза с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией. Однако в большинстве эндометриозных поражений нет специфического поглощения

^{18}F -фтордезоксиглюкозы, что исключает применение данного метода исследования [64].

Факторы аутофагии

LC3B-II, p62, Beclin, NLRC5

Белок LC3B-II, образующийся из LC3B-I путем конъюгации с фосфатидилэтаноламином, располагается на внутренней и внешней мембранах аутофагосом. Белок p62 является классическим рецептором аутофагии, продукт гена *BECN1* Beclin1 играет важную роль в ее регуляции аутофагии (необходим для формирования аутофагосом). NLRC5 регулирует транскрипцию генов МНС I класса и играет ведущую роль в модуляции воспалительного ответа.

В исследовании M. Li et al. выявлено снижение экспрессии LC3B-II и повышение экспрессии p62 в эктопическом эндометрии как в пролиферативную, так и в секреторную фазу, что может говорить об уменьшении активности аутофагии в эктопическом эндометрии [65]. Z. Kong et al. выявили снижение экспрессии LC3B-II и Beclin1 в эктопическом эндометрии и, соответственно, активности аутофагии, что связывают с прогрессированием заболевания [66]. L. Zhan et al. определили повышение содержания NLRC5 в эктопическом и эндометриозном эндометрии пациенток с эндометриозом, более выраженное в эктопических очагах, а также снижение уровня LC3B-II, Beclin1 и p62 как в эктопическом, так и эндометриозном эндометрии, что указывает на обратную зависимость выраженности экспрессии NLRC5 от активности аутофагии. Однако точный молекулярный механизм, связывающий NLRC5 и аутофагию при эндометриозе, неизвестен [67]. R. He et al. предполагают, что NLRC5 ингибирует воспаление путем влияния на аутофагию [68].

Аутофагия как механизм защиты против апоптоза, вероятно, является общим свойством как клеток эктопического эндометрия, так и злокачественных клеток. В случае метаболического стресса и гипоксии очаг поражения может стать местом экспансии стволовых клеток и быстрой прогрессии вследствие измененного аэробного гликолиза как при эндометриозе, так и при онкологическом заболевании. Более детальное изучение данного процесса может оказаться перспективным не только для разработки диагностической стратегии, но и для определения мишеней таргетной терапии с разработкой соответствующих лекарственных средств [18].

Заключение

В эктопическом эндометрии больных эндометриозом выявляются изменения экспрессии ключевых генов и белковых молекул, ответственных за жизнеспособность эндометриозных клеток.

Эти изменения, позволяющие клеткам эндометриозных гетеротопий не только выживать в чужеродном окружении, но и активно размножаться, следует рассматривать как важные звенья этиопатогенеза эндометриоза. Наряду с этим проведенный анализ литературы позволяет считать целесообразной разработку комплексного диагностического набора молекулярных маркеров заболевания с учетом того, что эндометриозная ткань характеризуется как хроническим воспалением, нейро- и ангиогенезом, так и способностью к прогрессии и инвазивному росту, аутофагии, обладает определенными особенностями метаболизма. Согласно результатам включенных в анализ исследований, наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают такие факторы хронического воспаления, как MRC1 и аргиназа-1, фактор неоваскуляризации VEGF-C, а также факторы, отвечающие за формирование нервных волокон, NFASC и CHL1. Таким образом, возможно проведение дальнейших исследований для создания диагностической панели инвазивной и неинвазивной диагностики эндометриоза, а также поиск потенциальных мишеней таргетной терапии заболевания.

Список литературы/ References

1. Джайнабаев Н.Т., Оракбай Л.Ж., Иманбаева Ж.А., Бакаева А.Ж. Эпидемиологические аспекты эндометриоза на современном этапе. *Вестник КазНМУ*. 2020;(4):3–8.
2. Dzhaynakbayev N.T., Orakbay L.Zh., Imanbayeva Zh.A., Bakayeva A.Zh. Epidemiological aspects of endometriosis at the present stage (literature review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2020;(4):3–8. [In Russian].
3. Wang Y., Nicholes K., Shih I.M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2020;15:71–95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654
4. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Логинова О.Н., Манукян Л.М., Харченко Э.И. Иммунологические аспекты эндометриоза: обзор литературы. *Лечащий врач*. 2020;(4):37. doi: 10.26295/OS.2020.29.10.007
5. Adamyan L.V., Arslanyan K.N., Loginova O.N., Manukyan L.M., Kharchenko E.I. Immunological aspects of endometriosis: review of the literature. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2020;(4):37. [In Russian]. doi:10.26295/OS.2020.29.10.007
6. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012;98(3):511–519. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029

5. Lamceva J., Uljanovs R., Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(5):4254. doi: 10.3390/ijms24054254
6. Levander G., Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1955;34(4):366–398. doi: 10.3109/00016345509158287
7. Gordts S., Koninckx P., Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil. Steril.* 2017;108(6):872–885.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
8. Signorile P.G., Viceconte R., Baldi A. New insights in pathogenesis of endometriosis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:879015. doi: 10.3389/fmed.2022.879015
9. Brosens I., Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil. Steril.* 2013;100(3):622–623. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.046
10. Chan R.W.S., Schwab K.E., Gargett C.E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol. Reprod.* 2004;70(6):1738–1750. doi: 10.1095/biolreprod.103.024109
11. Becker C.M., Beaudry P., Funakoshi T., Benny O., Zaslavsky A., Zurakowski D., Folkman J., D'Amato R.J., Ryeom S. Circulating endothelial progenitor cells are up-regulated in a mouse model of endometriosis. *Am. J. Pathol.* 2011;178(4):1782–1791. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.037
12. Nezhat C., King L.P., Paka C., Odegaard J., Beygui R. Bilateral thoracic endometriosis affecting the lung and diaphragm. *JSLs*. 2012;16(1):140–142. doi: 10.4293/108680812X13291597716384
13. Figueira P.G.M., Abrão M.S., Krikun G., Taylor H.S. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1221(1):10–17. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05969.x
14. Huniadi C.A., Pop O.L., Antal T.A., Stamatian F. The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;169(2):360–365. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.022
15. Bergman-Larsson J., Gustafsson S., Méar L., Huvila J., Tolf A., Olovsson M., Pontén F., Edqvist P.H.D. Combined expression of HOXA11 and CD10 identifies endometriosis versus normal tissue and tumors. *Ann. Diagn. Pathol.* 2022;56:151870. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151870
16. Luo J., Song Z., Zhang T., Chu K., Li J., Zhou J., Lin J. Upregulation of h-TERT and Ki-67 in ectopic endometrium is associated with recurrence of endometriosis. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2022;23(2):158–163. doi: 10.1631/jzus.B2100502
17. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J., Shafer S.A., Crowley D., Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat. Med.* 2005;11(1):63–70. doi: 10.1038/nm1173
18. Mitranovici M.I., Costachescu D., Voidazan S., Munteanu M., Buicu C.F., Oală I.E., Ivan V., Apostol A., Melinte I.M., Crisan A., Pușcașiu L., Micu R. Exploring the shared pathogenesis mechanisms of endometriosis and cancer: stemness and targeted treatments of its molecular pathways-a narrative review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(23):12749. doi: 10.3390/ijms252312749
19. Cui Z., Bhandari R., Lei Q., Lu M., Zhang L., Zhang M., Sun F., Feng L., Zhao S. Identification and exploration of novel macrophage M2-related biomarkers and potential therapeutic agents in endometriosis. *Front. Mol. Biosci.* 2021;8:656145. doi: 10.3389/fmolb.2021.656145
20. Gou Y., Li X., Li P., Zhang H., Xu T., Wang H., Wang B., Ma X., Jiang X., Zhang Z. Estrogen receptor β upregulates CCL2 via NF- κ B signaling in endometriotic stromal cells and recruits macrophages to promote the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2019;34(4):646–658. doi: 10.1093/humrep/dez019
21. Wu J., Xie H., Yao S., Liang Y. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J. Neuroinflammation*. 2017;14(1):53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-3
22. Hogg C., Horne A.W., Greaves E. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:7. doi: 10.3389/fendo.2020.00007
23. Zhang T., He Y., Man G.C.W., Ding Y., Wang C.C., Chung J.P.W. Myeloid-derived suppressor cells: A new emerging player in endometriosis. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2023;375:191–220. doi: 10.1016/bbs.ircmb.2022.11.004
24. Martí I. Lindez A.A., Reith W. Arginine-dependent immune responses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021;78(13):5303–5324. doi: 10.1007/s00018-021-03828-4
25. Sun Y., Shao J., Jiang F., Wang Y., Yan Q., Yu N., Zhang J., Zhang J., Li M., He Y. CD33+ CD14+ CD11b+ HLA-DR- monocytic myeloid-derived suppressor cells recruited and activated by CCR9/CCL25 are crucial for the pathogenic progression of endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2019;81(1):e13067. doi: 10.1111/aji.13067
26. Satake E., Koga K., Takamura M., Izumi G., Elsherbini M., Taguchi A., Makabe T., Takeuchi A., Harada M., Hirata T., ... Osuga Y. The roles of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2021;148:103371. doi: 10.1016/j.jri.2021.103371
27. Lu Z., Wang H., Gong Z., Guo P., Li C., Bi K., Li X., Chen Y., Pan A., Xu Y., ... Cao Y. The enrichment of Arg1+ILC2s and ILCregs facilitates the progression of endometriosis: A preliminary study. *Int. Immunopharmacol.* 2023;121:110421. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110421

28. Pliszkiwicz M., Czystowska-Kuzmicz M., Soroczynska K., Siekierski B.P., Safranow K. Determination of Serum Arginase-1 Concentrations and Serum Arginase Activity for the Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis. *J. Clin. Med.* 2024;13(5):1489. doi: 10.3390/jcm13051489
29. Albaugh V.L., Pinzon-Guzman C., Barbul A. Arginine-dual roles as an onconutrient and immunonutrient. *J. Surg. Oncol.* 2017;115(3):273–280. doi: 10.1002/jso.24490
30. Brubel R., Bokor A., Pohl A., Schilli G.K., Szereday L., Bacher-Szamuely R., Rigo J., Polgar B. Serum galectin-9 as a noninvasive biomarker for the detection of endometriosis and pelvic pain or infertility-related gynecologic disorders. *Fertil. Steril.* 2017;108(6):1016–1025.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.008
31. Chen H., Qin S., Lei A., Li X., Gao Q., Dong J., Xiao Q., Zhou J. Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: A pilot study. *Int. Immunopharmacol.* 2017;47:150–158.
32. Li W.N., Hsiao K.Y., Wang C.A., Chang N., Hsu P.L., Sun C.H., Wu S.R., Wu M.H., Tsai S.J. Extracellular vesicle-associated VEGF-C promotes lymphangiogenesis and immune cells infiltration in endometriosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(41):25859–25868. doi: 10.1073/pnas.1920037117
33. Zani A.C.T., Valerio F.P., Meola J., da Silva A.R., Nogueira A.A., Candido-Dos-Reis F.J., Poli-Neto O.B., Rosa-E-Silva J.C. Impact of bevacizumab on experimentally induced endometriotic lesions: angiogenesis, invasion, apoptosis, and cell proliferation. *Reprod. Sci.* 2020;27(10):1943–1950. doi: 10.1007/s43032-020-00213-7
34. Ozer H., Boztosun A., Açmaz G., Atıl-gan R., Akkar O.B., Kosar M.I. The efficacy of bevacizumab, sorafenib, and retinoic acid on rat endometriosis model. *Reprod. Sci.* 2013;20(1):26–32. doi: 10.1177/1933719112452941
35. Bouquet de Joliniere J., Fruscalzo A., Khomsi F., Stochino Loi E., Cherbanyk F., Ayoubi J.M., Feki A. Antiangiogenic therapy as a new strategy in the treatment of endometriosis? the first case report. *Front. Surg.* 2021;8:791686. doi: 10.3389/fsurg.2021.791686
36. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *PMЖ. Мед. обоз.* 2020;4(4):207–213. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review.* 2020;4(4):207–213. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
37. Zhang F., Liu X.L., Wang W., Dong H.L., Xia Y.F., Ruan L.P., Liu L.P. Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in serum and endometrial tissues of patients with endometriosis. *Curr. Med. Sci.* 2018;38(3):499–504. doi: 10.1007/s11596-018-1906-1
38. Wang L., Liang J., Bi S., Li Y., Zhang W., Xiwen W., Liu Y., Liu H. Role of GLI1 in hypoxia-driven endometrial stromal cell migration and invasion in endometriosis. *Comput. Math. Methods Med.* 2022;2022:6890790. doi: 10.1155/2022/6890790
39. Wu Y., Yang R., Lan J., Wu Y., Huang J., Fan Q., You Y., Lin H., Jiao X., Chen H., Cao C., Zhang Q. Iron overload modulates follicular microenvironment via ROS/HIF-1 α /FSHR signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 2023;196:37–52. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.105
40. Xu R., Wang F., Yang H., Wang Z. Action sites and clinical application of HIF-1 α inhibitors. *Molecules.* 2022;27(11):3426. doi: 10.3390/molecules27113426
41. Neill T., Schaefer L., Iozzo R.V. Decorin: a guardian from the matrix. *Am. J. Pathol.* 2012;181(2):380–387. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.04.029
42. Aydin G.A., Ayvaci H., Koc N., Tarhan N., Demirci O. The relationship between decorin and VEGF in endometriosis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2021;31(11):1285–1290. doi: 10.29271/jcpsp.2021.11.1285
43. Chen P., Yao M., Fang T., Ye C., Du Y., Jin Y., Wu R. Identification of NFASC and CHL1 as two novel hub genes in endometriosis using integrated bioinformatic analysis and experimental verification. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2022;15:377–392. doi: 10.2147/PGPM.S354957
44. Zhang C., Wu W., Ye X., Ma R., Luo J., Zhu H., Chang X. Aberrant expression of CHL1 gene and long non-coding RNA CHL1-AS1, CHL1-AS2 in ovarian endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019;236:177–182. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.03.020
45. Peng B., Alotaibi F.T., Sediqi S., Bedaiwy M.A., Yong P.J. Role of interleukin-1 β in nerve growth factor expression, neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis. *Hum. Reprod.* 2020;35(4):901–912. doi: 10.1093/humrep/deaa017
46. Pan H., Zhang P., Li J.R., Wang H., Jin M.F., Feng C., Huang H.F. c-Fos-regulated matrix metalloproteinase-9 expression is involved in 17 β -estradiol-promoted invasion of human endometrial stromal cell. *Curr. Mol. Med.* 2016;16(3):266–275. doi: 10.2174/1566524016666160225153454
47. He Z., Xu Q., Wang X., Wang J., Mu X., Cai Y., Qian Y., Shao W., Shao Z. RPLP1 promotes tumor metastasis and is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer patients. *Cancer Cell. Int.* 2018;18:170. doi: 10.1186/s12935-018-0658-0
48. Alali Z., Graham A., Swan K., Flyckt R., Falcone T., Cui W., Yang X., Christianson J., Nothnick W.B. 60S acidic ribosomal protein P1 (RPLP1) is elevated in human endometriotic tissue and in a murine model of endometriosis and is essential for endometri-

otic epithelial cell survival in vitro. *Mol. Hum. Reprod.* 2020;26(1):53–64. doi: 10.1093/molehr/gaz065

49. Xu P., Ding S., Zhu L., Le F., Huang X., Tian Y., Zhang X. Elevated RON protein expression in endometriosis and disease-associated ovarian cancers. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017;295(3):631–639. doi: 10.1007/s00404-016-4248-x

50. Yu Q., Wang J., Li T., Guo X., Ding S., Che X., Zhu L., Peng Y., Xu X., Zou G., Zhang X. Recepteur d'origine nantais contributes to the development of endometriosis via promoting epithelial-mesenchymal transition of a endometrial epithelial cells. *J. Cell. Mol. Med.* 2021;25(3):1601–1612. doi: 10.1111/jcmm.16261

51. Ekiz H.A., Lai S.-C.A., Gundlapalli H., Haroun F., Williams M.A., Welm A.L. Inhibition of RON kinase potentiates anti-CTLA-4 immunotherapy to shrink breast tumors and prevent metastatic outgrowth. *Oncoimmunology.* 2018;7(9):e1480286. doi: 10.1080/2162402X.2018.1480286

52. Colón-Caraballo M., Monteiro J.B., Flores I. H3k27me3 is an epigenetic mark of relevance in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2015;22(9):1134–1142. doi: 10.1177/1933719115578924

53. Liu X., Zhang Q., Guo S.W. Histological and immunohistochemical characterization of the similarity and difference between ovarian endometriomas and deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Sci.* 2018;25(3):329–340. 2018;25(3):329–40. doi: 10.1177/1933719117718275

54. Colón-Caraballo M., Torres-Reverón A., Soto-Vargas J.L., Young S.L., Lessey B., Mendoza A., Urrutia R., Flores I. Effects of histone methyltransferase inhibition in endometriosis. *Biol. Reprod.* 2018;99(2):293–307. doi: 10.1093/biolre/iy030

55. Xiaolei T., Jiang M., Yang N., Jing Z. Effects of EZH2 on invasion and migration of endometrial stromal cells in endometriosis patients by regulating PCDH10 gene H3K27 methylation. *Altern. Ther. Health. Med.* 2023;29(2):42–49.

56. Proestling K., Birner P., Balendran S., Nirtl N., Marton E., Yerlikaya G., Kuessel L., Reischer T., Wenzl R., Streubel B., Husslein H. Enhanced expression of the stemness-related factors OCT4, SOX15 and TWIST1 in ectopic endometrium of endometriosis patients. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016;14(1):81. doi: 10.1186/s12958-016-0215-4

57. Li J., Ma J., Fei X., Zhang T., Zhou J., Lin J. Roles of cell migration and invasion mediated by Twist in endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019;45(8):1488–1496. doi: 10.1111/jog.14001

58. Li J., Yan S., Li Q., Huang Y., Ji M., Jiao X., Yuan M., Wang G. Macrophage-associated immune checkpoint CD47 blocking ameliorates endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2022;28(5):gaac010. doi: 10.1093/molehr/gaac010

59. Hu L., Zhang J., Lu Y., Fu B., Hu W. Estrogen receptor beta promotes endometriosis progression by

upregulating CD47 expression in ectopic endometrial stromal cells. *J. Reprod. Immunol.* 2022;151:103513. doi: 10.1016/j.jri.2022.103513

60. Liu Y., Li M., Wei C., Tang L., Sheng Y., Liu Y., Li D., Ding D., Qiu J., Zhu X. TSP1-CD47-SIRPα signaling facilitates the development of endometriosis by mediating the survival of ectopic endometrium. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020;83(6):e13236. doi: 10.1111/aji.13236

61. Sasamoto N., Ngo L., Vitonis A.F., Dillon S.T., Prasad P., Laufer M.R., As-Sanie S., Schrepf A., Missmer S.A., Libermann T.A., Terry K.L. Plasma proteins and persistent postsurgical pelvic pain among adolescents and young adults with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2024;231(2):240.e1–240.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2024.03.005

62. Bahrami A., Ayen E., Razi M., Behfar M. Effects of atorvastatin and resveratrol against the experimental endometriosis; evidence for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis. *Life Sci.* 2021;272:119230. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119230

63. McKinnon B., Bertschi D., Wotzkow C., Bersinger N.A., Evers J., Mueller M.D. Glucose transporter expression in eutopic endometrial tissue and ectopic endometriotic lesions. *J. Mol. Endocrinol.* 2014;52(2):169–179. doi: 10.1530/JME-13-0194

64. Николаева Е.А., Тарачкова Е.В., Шейх Ж.В., Тюрин И.Е. Роль ПЭТ/КТ в онкогинекологии (обзор литературы). *Мед. визуализ.* 2023;27(1):145–157. doi: 10.24835/1607-0763-1198

Nikolaeva E.A., Tarachkova E.V., Sheikh Zh.V., Tyurin I.E. The role of PET/CT in oncogynecology (literature review). *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2023;27(1):145–157. [In Russian]. doi: 10.24835/1607-0763-1198

65. Li M., Lu M.S., Liu M.L., Deng S., Tang X.H., Han C., Wang H.L., Li P.L. An observation of the role of autophagy in patients with endometriosis of different stages during secretory phase and proliferative phase. *Curr. Gene Ther.* 2018;18(5):286–295. doi: 10.2174/1566523218666181008155039

66. Kong Z., Yao T. Role for autophagy-related markers Beclin-1 and LC3 in endometriosis. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):264. doi: 10.1186/s12905-022-01850-7

67. Zhan L., Yao S., Sun S., Su Q., Li J., Wei B. NLRC5 and autophagy combined as possible predictors in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018;110(5):949–956. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.028

68. He R., Liu X., Zhang J., Wang Z., Wang W., Fu L., Fan Y., Sun S., Cao Y., Zhan L., Shui L. NLRC5 Inhibits Inflammation of Secretory Phase Ectopic Endometrial Stromal Cells by Up-Regulating Autophagy in Ovarian Endometriosis. *Front. Pharmacol.* 2020;11:1281. doi: 10.3389/fphar.2020.01281

Сведения об авторах:

Юмашева Валентина Алексеевна, ORCID: 0000-0002-4388-5609, e-mail: valentina-jumasheva@rambler.ru

Лобанова Ольга Андреевна, ORCID: 0000-0002-6813-3374, e-mail: lobanova.98@mail.ru

Парамонова Нина Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5380-7113, e-mail: paramonova_nina@mail.ru

Абашева Дарья Денисовна, ORCID: 0009-0002-9859-7601, e-mail: daryaabash5@gmail.com

Information about the authors:

Valentina A. Yumasheva, ORCID: 0000-0002-4388-5609, e-mail: valentina-jumasheva@rambler.ru

Olga A. Lobanova, ORCID: 0000-0002-6813-3374, e-mail: lobanova.98@mail.ru

Nina B. Paramonova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5380-7113, e-mail: paramonova_nina@mail.ru

Daria D. Abasheva, ORCID: 0009-0002-9859-7601, e-mail: daryaabash5@gmail.com

Поступила в редакцию 09.11.2024

После доработки 26.05.2025

Принята к публикации 18.07.2025

Received 09.11.2024

Revision received 26.05.2025

Accepted 18.07.2025

Антропометрические показатели околоушной железы у женщин с различными формами черепа

Х.А. Абдувосидов^{1,2,3}, В.И. Чернявский⁴, В.Г. Шестакова², А.А. Юсуфов²,
Л.В. Вихарева⁵, Е.Н. Галейся⁶, Е.А. Кидяева⁷, А.Д. Смирнова⁸

¹ Российский биотехнологический университет

125080, г. Москва, Волоколамское ш., 11

² Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

170100, г. Тверь, ул. Советская, 4

³ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86

⁴ Поликлиника № 5 Управделами Президента РФ

119121, г. Москва, ул. Плющиха, 14

⁵ Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

⁶ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

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

⁷ ООО «Доктор Детокс»

390047, г. Рязань, р-н Восточный промзона, 20

⁸ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Резюме

В литературе размеры железы сильно усреднены, также крайне мало данных по описанию органа в контексте половых и краниотипических особенностей. Поэтому прижизненное исследование околоушной железы у женщин с различными формами черепа выглядит перспективным и способным дополнить общую анатомическую картину органа. Целью исследования явилось изучение антропометрических показателей околоушной железы у женщин с разными формами черепа. **Материал и методы.** Выполнен анализ томограмм органов головы 90 женщин в возрасте от 18 до 87 лет. Рассчитан поперечно-продольный индекс черепа и верхнелицевой указатель, выделены группы по формам мозгового черепа – долихокраны, мезокраны и брахикраны, по формам лицевого черепа – эурипрозопы, мезопрозопы и лептопрозопы. Изучены вертикальный, сагиттальный и фронтальный размеры, а также рассчитан объем околоушной железы. Сравнительный анализ показателей групп выполнен с применением критерия Краскелла – Уоллиса, метода Манна – Уитни с поправкой Бонферрони и с помощью непараметрического метода Спирмена. **Результаты.** Сагиттальный размер железы больше у женщин-долихокранов по сравнению с брахикранами ($p < 0,0167$). Имеется отрицательная зависимость между сагиттальным размером железы и формой мозгового черепа ($p < 0,0001$, $r = -0,34$ справа, $p = 0,0004$, $r = -0,36$ слева). Фронтальный размер железы у брахикранов больше, чем у мезо- и долихокранов ($p < 0,0167$), он положительно коррелирует с разными формами мозгового черепа ($p < 0,0001$, $r = 0,7$ справа, $p < 0,0001$, $r = 0,66$ слева). Вертикальный размер железы увеличивается от эурипрозопов к лептопрозопам, а фронтальный размер больше у женщин эури- и мезопрозопов, чем у лептопрозопов. Вертикальный размер железы положительно связан с формой лицевого черепа ($p = 0,0003$, $r = 0,37$ справа, $p = 0,0004$, $r = 0,36$ слева), а фронтальный – отрицательно ($p < 0,0001$, $r = -0,73$ справа, $p < 0,0001$, $r = -0,77$ слева). **Заключение.** У женщин сагиттальный и фронтальный размеры околоушной железы имеют существенную разницу по поперечно-продольному черепному индексу. Вертикальный и фронтальный размеры железы при различных формах лицевого черепа значимо различаются.

Ключевые слова: околоушная железа, формы черепа, краниометрия, прижизненная анатомия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Абдувосидов Х.А., e-mail: sogdiana99@gmail.com

Для цитирования. Абдувосидов Х.А., Чернявский В.И., Шестакова В.Г., Юсуфов А.А., Вихарева Л.В., Галейса Е.Н., Кидяева Е.А., Смирнова А.Д. Антропометрические показатели околоушной железы у женщин с различными формами черепа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):90–98. doi: 10.18699/SSMJ20250409

Anthropometric parameters of the parotid gland in women with different skull shape

Kh.A. Abduvosidov^{1, 2, 3}, V.I. Chernyavsky⁴, V.G. Shestakova², A.A. Yusufov², L.V. Vikhareva⁵, E.N. Galeysya⁶, E.A. Kidyaeva⁷, A.D. Smirnova⁸

¹ Medical Institute of the Russian Biotechnological University
125080, Moscow, Volokolamsk hwy., 11

² Tver State Medical University of Minzdrav of Russia
170100, Tver, Sovetskaya st., 4

³ Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov
111123, Moscow, Enthusiastov hwy, 86

⁴ Polyclinic No. 5 of the Office of the President of the Russian Federation
119121, Moscow, Plyushchikha st., 14

⁵ Tyumen State Medical University of Minzdrav of Russia
625023, Tyumen, Odesskaya st., 54

⁶ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6,

⁷ Doctor Detox LLC
390047, Ryazan, Vostochny Promuzel distr., 20

⁸ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of Minzdrav of Russia
105203, Moscow, Nizhnyaya Pervomayskaya st., 70

Abstract

In the literature, the size of the parotid gland is greatly averaged, and there is also little data on the description of the organ in the context of sexual and craniotypic features. Therefore, an intravital study of the parotid gland in women with different skull shapes looks promising and can amplify the overall anatomical picture of the organ. The aim of the study was to study the anthropometric parameters of the parotid gland in women with different skull shapes. **Material and methods.** Tomograms of the head organs of 90 women aged 18 to 87 years were analyzed. The transverse-longitudinal index of the skull and the upper-facial index are calculated, groups are identified according to the shapes of the cerebral skull – dolichocranians, mesocranians and brachycranians, according to the shapes of the facial skull – euryprosopes, mesoprosopes and leptoprosopes. The vertical, sagittal, and frontal dimensions were studied, and the volume of the parotid gland was calculated. The comparative analysis of the group indicators was performed using the Kraskell – Wallis criterion, the Mann – Whitney method with the Bonferroni correction, and the nonparametric Spearman method. **Results.** The sagittal size of the gland is larger in dolichocran women compared to brachycranians ($p < 0.0167$). There is negative relationship between the sagittal size of the gland and the shape of the cerebral skull ($p < 0.0001$, $r = -0.34$ on the right, $p = 0.0004$, $r = -0.36$ on the left). The frontal size of the gland in brachycranian is larger than in meso- and dolichocranian women ($p < 0.0167$), it positively correlates with different shapes of the cerebral skull ($p < 0.0001$, $r = 0.7$ on the right, $p < 0.0001$, $r = 0.66$ on the left). The vertical size of the gland increases from euryprosopes to leptoprosopes, and the frontal size is larger in eury- and mesoprosopus than in leptoprosopus women. The vertical size of the gland positively depends on the shape of the facial skull ($p = 0.0003$, $r = 0.37$ on the right, $p = 0.0004$, $r = 0.36$ on the left), and the frontal – negatively ($p < 0.0001$, $r = -0.73$ on the right, $p < 0.0001$, $r = -0.77$ on the right). **Conclusions.** In women, the sagittal and frontal dimensions of the parotid gland have a significant difference in the transverse-longitudinal cranial index. The vertical and frontal dimensions of the gland in different shapes of the facial skull significantly differ.

Key words: parotid gland, skull shapes, craniometry, intravital anatomy

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

Correspondence author. Abduvosidov Kh.A., e-mail: sogdiana99@gmail.com

Citation. Abduvosidov Kh.A., Chernyavsky V.I., Shestakova V.G., Yusufov A.A., Vikhareva L.V., Galeysya E.N., Kidyayeva E.A., Smirnova A.D. Anthropometric parameters of the parotid gland in women with different skull shape. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):90–98. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250409

Введение

Большие слюнные железы на настоящий момент имеют достаточно полное описание в научной литературе [1]. Так, подробно изучены их топография, границы, тип строения, а также макроанатомические параметры [2, 3]. Установлено, что с возрастом инволютивные изменения отражаются на объеме и линейных параметрах органа в сторону их уменьшения [4], при этом площадь, толщина и объем околоушных желез могут существенно отличаться даже у лиц одного и того же возрастного периода [5]. Таким образом, околоушная железа обладает значительной вариабельностью анатомических форм и размеров [6]. Сведения об анатомии данного органа требуют дополнительного уточнения и систематизации в половом и возрастном аспектах.

В связи с активным развитием и повсеместным внедрением высокотехнологичной диагностики заболеваний челюстно-лицевой области особое значение приобретают лучевые методы исследования [7, 8]. На сегодняшний день при помощи компьютерной томографии (КТ) и МРТ возможно получение прижизненной детализированной анатомической картины любого органа и прилежащих структур [9, 10]. Использование данных методов прижизненной визуализации и трехмерной реконструкции открывает широкие возможности в сфере антропометрии и вариантной анатомии [11, 12]. В учебной и научной литературе линейные размеры железы сильно усреднены, также отсутствует подробное описание органа в контексте половых и краниотипических особенностей. Поэтому прижизненное исследование околоушной железы у женщин с различными формами черепа выглядит перспективным и способным дополнить общую анатомическую картину органа.

Целью исследования явилось изучение антропометрических показателей околоушной железы у женщин с разными формами черепа при помощи лучевых методов исследования.

Материал и методы

Исследование одобрено межвузовским этическим комитетом (протокол № 07-21 от 15.07.2021). Выполнен ретроспективный анализ базы данных КТ- и МРТ-исследований кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. Изучены томограммы органов головы 90 женщин в возрасте от 18 до 87 лет. В работу не включены пациенты с новообразованиями и воспалительными явлениями в паренхиме околоушной железы, с патологическими или травматическими изменениями костных структур черепа. Исследование органов головы выполнено в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях на аппаратах МРТ Vantage Titan 1,5 T (Toshiba, Япония), Aperto 0,4 T (Hitachi, Япония) в режимах T1, T2 и FLAIR, а также на компьютерном томографе Aquilion 64 (Toshiba). С помощью данных КТ изучены такие параметры костных структур, как продольный медианный размер черепа, поперечный диаметр, верхняя высота лица и скуловой диаметр, после чего рассчитаны значения поперечно-продольного индекса и верхнелицевого указателя, что позволило разделить исследуемый материал на группы. Поперечно-продольный индекс рассчитывали по формуле: (наибольший поперечный размер мозгового черепа × 100)/наибольший продольный размер мозгового черепа. Процентное соотношение верхней высоты лица и скулового диаметра определяло значения верхнелицевого указателя. В результате проведенных расчетов выделены три группы женщин по формам мозгового черепа и три группы женщин по формам лицевого черепа (табл. 1, 2). После определения форм мозгового и лицевого черепа и выделения соответствующих групп выполнены измерения околоушной железы в мягкотканом окне в трех взаимно-перпендикулярных плоскостях. Изучены вертикальный, сагиттальный и фронтальный линейные размеры, а также объем железы, который вычисляли по формуле Brunn [12]:

Таблица 1. Распределение женщин по группам в соответствии с формами мозгового черепа с показателями размеров черепа и поперечно-продольного индекса

Table 1. The distribution of women into groups according to the shapes of the cerebral skull with indicators of the size of the skull and the transverse-longitudinal index

Форма мозгового отдела черепа	Продольный диаметр черепа, мм	Поперечный диаметр черепа, мм	Поперечно-продольный индекс, %
Долихокраны ($n = 31$)	181 (174; 188)	131 (127; 136)	73,68 (72,19; 74,15)
Мезокраны ($n = 29$)	180 (176; 186)	139 (133; 143)	76,34 (75,5; 77,78)
Брахикраны ($n = 30$)	174,5 (170; 188)	147 (140; 151)	80,67 (80,23; 85,71)
p	$p = 0,2$	$p < 0,0001$ $p_{\text{д-м}} < 0,0001$ $p_{\text{д-б}} < 0,0001$ $p_{\text{м-б}} < 0,0001$	$p < 0,0001$ $p_{\text{д-м}} < 0,0001$ $p_{\text{д-б}} < 0,0001$ $p_{\text{м-б}} < 0,0001$

Примечание. Здесь и в табл. 3: $p_{\text{д-м}}$ – значение между долихокранами и мезокранами; $p_{\text{д-б}}$ – значение между долихокранами и брахикранами, $p_{\text{м-б}}$ – значение между мезокранами и брахикранами.

Таблица 2. Распределение женщин по группам в соответствии с формами лицевого черепа с показателями размеров черепа и верхнелицевого индекса

Table 2. The distribution of women into groups according to the shape of the facial skull with indicators of the size of the skull and the upper facial index

Форма лицевого отдела черепа	Скуловой диаметр черепа, мм	Верхняя высота лица, мм	Верхнелицевой индекс, %
Эурипрозопы ($n = 21$)	125 (121; 158)	60 (59; 61)	48,39 (47,29; 48,78)
Мезопрозопы ($n = 33$)	122 (117; 126)	65 (62; 69)	54,1 (52,63; 54,48)
Лептопрозопы ($n = 36$)	118,5 (114,5; 121,5)	71 (67,5; 73)	58,33 (56,1; 61)
p	$p = 0,0019$ $p_{\text{э-м}} = 0,1$ $p_{\text{э-л}} = 0,0004$ $p_{\text{м-л}} = 0,05$	$p < 0,0001$ $p_{\text{э-м}} < 0,0001$ $p_{\text{э-л}} < 0,0001$ $p_{\text{м-л}} < 0,0001$	$p < 0,0001$ $p_{\text{э-м}} < 0,0001$ $p_{\text{э-л}} < 0,0001$ $p_{\text{м-л}} < 0,0001$

Примечание. Здесь и в табл. 4: $p_{\text{э-м}}$ – значение между эурипрозопами и мезопрозопами; $p_{\text{э-л}}$ – значение между эурипрозопами и лептопрозопами; $p_{\text{м-л}}$ – значение между мезопрозопами и лептопрозопами.

вертикальный размер $\times$ сагиттальный размер $\times$ фронтальный размер $\times 0,524$ (рассчитан как $\pi/6$).

Статистический анализ показал неравную дисперсию изучаемых признаков, в связи с чем дальнейшее исследование проведено при помощи непараметрических методов статистического анализа. Размеры и объем железы представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25 %; 75 %]). Сравнительный анализ показателей групп выполнен с применением критерия Краскелла – Уоллиса, при этом различие считали статистически значимым, если значение p было меньше 0,05. В последующем проводили парные сравнения с применением метода Манна – Уитни и считали различия статистически значимыми при $p < 0,0167$ ($k = 0,05/3 = 0,0167$) с учетом поправки Бонферрони. Зависимость размеров околоушной железы от формы черепа оценивали с

помощью непараметрического метода Спирмена с расчетом коэффициента r . Корреляцию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

У женщин с разными формами мозгового черепа вертикальный размер околоушной железы с обеих сторон не имел существенной разницы (табл. 3). Сагиттальный размер обеих желез статистически значимо больше у женщин с долихоморфной формой черепа по сравнению с брахиморфной и с левой стороны у долихокранов по сравнению с мезокранами, при этом размер правой железы у брахикранов статистически значимо больше размеров железы слева ($p = 0,015$). У женщин с разными формами мозгового черепа фронтальный размер железы как с правой сторо-

Таблица 3. Показатели анатомических параметров околоушной железы женщин с разными формами мозгового черепа**Table 3.** Indicators of anatomical parameters of the parotid gland of women with different forms of the cerebral skull

Показатель	Сторона	Размеры железы в группах по формам черепа в зависимости от поперечно-продольного индекса			<i>p</i>
		Брахикраны (<i>n</i> = 30)	Мезокраны (<i>n</i> = 29)	Долихокраны (<i>n</i> = 31)	
Вертикальный размер, см	Правая	5,69 (5,18; 6,26)	5,56 (5,23; 5,76)	5,82 (5,32; 6,58)	<i>p</i> = 0,16
	Левая	5,7 (5,17; 6,55)	5,52 (5,19; 5,75)	5,84 (5,38; 6,57)	<i>p</i> = 0,08
Сагиттальный размер, см	Правая	3,71 (3,44; 4,84)	4,39 (4,01; 4,61)	4,59 (4,32; 4,89)	<i>p</i> = 0,0052 <i>p</i> _{б-м} = 0,068 <i>p</i> _{б-л} = 0,0057 <i>p</i> _{м-л} = 0,022
	Левая	3,53 (3,11; 4,8)	4,31 (4,02; 4,63)	4,62 (4,23; 4,95)	<i>p</i> = 0,0026 <i>p</i> _{б-м} = 0,05 <i>p</i> _{б-л} = 0,0049 <i>p</i> _{м-л} = 0,0026
Фронтальный размер, см	Правая	2,89 (2,55; 3,18)	2,11 (2,03; 2,3)	1,98 (1,78; 2,1)	<i>p</i> < 0,0001 <i>p</i> _{б-м} < 0,0001 <i>p</i> _{б-л} < 0,0001 <i>p</i> _{м-л} = 0,00026
	Левая	2,92 (2,62; 3,08)	2,51 (1,94; 2,78)	1,78 (1,69; 1,95)	<i>p</i> < 0,0001 <i>p</i> _{б-м} = 0,0058 <i>p</i> _{б-л} < 0,0001 <i>p</i> _{м-л} = 0,0003
Объем, см ³	Правая	29,13 (24,63; 39,22)	26,44 (22,54; 29,15)	26,26 (23,19; 28,51)	<i>p</i> = 0,037 <i>p</i> _{б-м} = 0,026 <i>p</i> _{б-л} = 0,029 <i>p</i> _{м-л} = 0,9
	Левая	28 (22,53; 40,44)	28,12 (22,08; 31,87)	24,6 (21,07; 29,15)	<i>p</i> = 0,027 <i>p</i> _{б-м} = 0,03 <i>p</i> _{б-л} = 0,008 <i>p</i> _{м-л} = 0,1

ны, так и с левой стороны статистически значимо разный: у брахикранов больше, чем у мезо- и долихокранов, у мезокранов больше, чем у долихокранов. При этом у женщин с мезокранной формой мозгового черепа фронтальный размер правой околоушной железы статистически значимо меньше, чем левой. Исследование объема железы показало, что с левой стороны он значимо уменьшается от брахикранов к долихокранам и у мезокранов справа меньше, чем слева.

Корреляционный анализ размеров околоушной железы в зависимости от форм мозгового черепа выявил статистически значимую отрицательную зависимость между сагиттальным размером околоушной железы с обеих сторон и формой мозгового черепа (*p* < 0,0001, *r* = -0,34 справа, *p* = 0,0004, *r* = -0,36 слева), положитель-

ную – между фронтальным размером и формой мозгового черепа (*p* < 0,0001, *r* = 0,7 справа, *p* < 0,0001, *r* = 0,66 слева), между объемом околоушной железы и формой мозгового черепа (*p* = 0,02, *r* = 0,23 справа, *p* = 0,0067, *r* = 0,28 слева).

Анатомические параметры околоушной железы у женщин с разными формами лицевого черепа также имеют свои особенности. Так, вертикальный размер железы, или высота, с обеих сторон статистически значимо увеличивается от эури- к лептопрозопам (табл. 4). Со стороны сагиттального размера существенной разницы у женщин с разными формами лицевого черепа не выявлено, но при этом в группе эурипрозопов обнаружено статистически значимое различие между данным размером правой и левой железы.

Таблица 4. Показатели анатомических параметров околоушной железы женщин с разными формами лицевого черепа

Table 4. Indicators of anatomical parameters of the parotid gland of women with different shapes of the facial skull

Показатель	Сторона	Размеры железы в группах по формам черепа в зависимости от высотно-скулового индекса			<i>p</i>
		Эурипрозопы (<i>n</i> = 21)	Мезопрозопы (<i>n</i> = 33)	Лептопрозопы (<i>n</i> = 36)	
Вертикальный размер, см	Правая	5,31 (4,92; 6,09)	5,65 (5,23; 5,87)	6,00 (5,52; 6,63)	$p = 0,0026$ $p_{э-м} = 0,12$ $p_{э-л} = 0,0008$ $p_{м-л} = 0,041$
	Левая	5,31 (4,98; 5,99)	5,69 (5,29; 5,81)	5,97 (5,56; 6,64)	$p = 0,0027$ $p_{э-м} = 0,14$ $p_{э-л} = 0,001$ $p_{м-л} = 0,025$
Сагиттальный размер, см	Правая	4,95 (3,63; 4,78)	4,2 (3,89; 4,62)	4,54 (4,23; 4,88)	$p = 0,1$
	Левая	3,99 (3,03; 4,88)	4,31 (3,88; 4,73)	4,59 (4,13; 4,86)	$p = 0,07$
Фронтальный размер, см	Правая	2,78 (2,51; 3,06)	2,27 (2,09; 2,41)	1,97 (1,76; 2,07)	$p < 0,0001$ $p_{э-м} = 0,045$ $p_{э-л} < 0,0001$ $p_{м-л} < 0,0001$
	Левая	2,88 (2,73; 3,05)	2,62 (2,41; 3,11)	1,74 (1,67; 1,94)	$p < 0,0001$ $p_{э-м} = 0,001$ $p_{э-л} < 0,0001$ $p_{м-л} < 0,0001$
Объем, см ³	Правая	27,76 (24,52; 35,13)	27,44 (24,47; 30,24)	25,83 (21,84; 29,02)	$p = 0,13$
	Левая	29,12 (25,62; 35,4)	30,09 (26,69; 37,68)	23,93 (20,52; 27,22)	$p = 0,0001$ $p_{э-м} = 0,81$ $p_{э-л} = 0,0015$ $p_{м-л} < 0,0001$

Фронтальный размер околоушной железы статистически значимо как справа, так и слева больше у эури- и мезопрозопов по сравнению с таковыми лептопрозопов, с левой стороны – у эурипрозопов по сравнению с мезопрозопами ($p = 0,001$). Вместе с тем отмечается статистически значимая разница фронтального размера железы с правой и с левой сторон у женщин с разными формами черепа: у эури- и мезопрозопов он больше слева, чем справа, а в группе лептопрозопов – наоборот, с правой стороны больше, чем с левой стороны. Нами выявлено, что объем левой околоушной железы существенно больше у эури- и мезопрозопов по сравнению с лептопрозопами, при этом у мезопрозопов правая железа статистически значимо меньше, чем левая, а у лептопрозопов – больше.

Исследование зависимости размеров железы от разных форм лицевого черепа женщин показало, что с формой лицевого черепа положительно

коррелирует вертикальный ($p = 0,0003$, $r = 0,37$ справа, $p = 0,0004$, $r = 0,36$ слева), сагиттальный ($p = 0,03$, $r = 0,21$ справа, $p = 0,022$, $r = 0,24$ слева) и фронтальный размер ($p < 0,0001$, $r = -0,73$ справа, $p < 0,0001$, $r = -0,77$ слева), отрицательно – объем околоушной железы ($p = 0,045$, $r = -0,2$ справа, $p < 0,0001$, $r = -0,4$ слева).

Обсуждение

В ранее проведенных исследованиях морфометрические параметры человеческого тела были использованы в качестве уточнения вариантов развития и течения различных заболеваний, таких как слюннно-каменная болезнь [13]. Подробно описана вариантная анатомия костей черепа [12], и в некоторых случаях анатомическая картина исследуемого органа рассматривалась в контексте определенной формы черепа [14]. В настоящей

работе мы выявили связь морфометрических параметров околоушной железы с формами черепа у женщин.

Проведенный анализ показал, что у женщин с разными формами мозгового черепа фронтальный размер железы как с правой, так и с левой стороны статистически значимо разный: у брахиокранов больше, чем у мезо- и долихокранов. Обращает на себя внимание тот факт, что в аналогичной работе, где нами исследованы особенности околоушной железы мужчин, статистически значимую разницу при различных формах мозгового черепа имеет сагиттальный размер железы [6]. Объем железы у женщин уменьшается с уменьшением поперечно-продольного черепного индекса (от брахи- к долихокранам). Схожие результаты получены в аналогичном исследовании у мужчин [6].

В контексте форм лицевого черепа у женщин вертикальный размер околоушной железы статистически значимо увеличивается с увеличением верхнелицевого черепного индекса. Объем левой околоушной железы достоверно больше у эурипрозопов и мезопрозопов в сравнении с лептопрозопами. Также отмечена разница в объемах органа у женщин с левой и правой сторон во всех исследуемых группах. В аналогичной работе, где исследовались особенности околоушной железы у мужчин, также отмечается положительная корреляционная связь вертикального размера железы с верхнелицевым индексом черепа [6].

Заключение

Относительно формы мозгового отдела черепа, определенной по поперечно-продольному черепному индексу, у женщин фронтальный размер околоушной железы имеет статистически значимую разницу. Объем железы достоверно уменьшается с уменьшением поперечно-продольного черепного индекса. Вертикальный размер околоушной железы у женщин при различных формах лицевого черепа имеет статистически значимую разницу. Полученные данные могут иметь прикладное применение при планировании хирургических операций в околоушно-жевательной области.

Список литературы

1. Famuyide A., Massoud T.F., Moonis G. Oral cavity and salivary glands anatomy. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2022;32(4):777–790. doi:10.1016/j.nic.2022.07.021o
2. Газаль А.С., Изатулин В.Г., Никаноров С.Г., Зайцев А.П. Макроанатомическая характеристика

околоушной слюнной железы человека. *Фундам. исслед.* 2005;9:83–84.

3. Valstar M.H., de Bakker B.S., Steenbakkers R.J.H.M., de Jong K.H., Smit L.A., Klein Nulgent T.J.W., van Es R.J.J., Hofland I., de Keizer B., ... Vogel W.V. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2020;154:292–298. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.034

4. Кулаева Л.В., Буров В.В., Семина М.Н. К вопросу о возрастных изменениях слюнных желез человека. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2013;3(2):247.

5. Мамаджонова Ш.Г., Гальчинская П.С., Богданова С.Э., Стуков Н.В., Ульяновская С.А. Возрастные особенности слюнных желез человека. *Международ. ж. эксперим. образ.* 2016;(5-3):388–389.

6. Абдувосидов Х.А., Чернявский В.И., Шестакова В.Г., Юсуфов А.А., Смирнова А.Д. Особенности анатомических параметров околоушной железы мужчин в зависимости от формы черепа. *Казан. мед. ж.* 2024;105(6):946–956. doi: 10.17816/KMJ633455

7. Андреева И.В., Яремчук А.Г. Морфометрические параметры околоушной слюнной железы при компьютерной томографии. *Наука молодых.* 2015;(4):17–26.

8. Mar D., Fairchild R.M. Imaging of the major salivary glands in rheumatic disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2024;50(4):701–720. doi:10.1016/j.rdc.2024.07.008

9. Гайворонский И.В., Яковлева А.А. Вариантная анатомия и морфометрические характеристики клиновидной кости взрослого человека. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2011;3(35):146–150.

10. Friedman E., Cai Y., Chen B. Imaging of major salivary gland lesions and disease. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 2023;35(3):435–449. doi:10.1016/j.coms.2023.02.007

11. Синдеева Л.В., Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Ефремова В.П., Замкова Е.В., Орлова И.И., Максимов А.С. Опыт применения антропометрии и соматотипирования в анатомии человека. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2019;(5):92.

12. Brunn J., Block U., Ruf G., Bos I., Kunze W.P., Scriba P.C. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1981;106(41):1338–1340. doi: 10.1055/s-2008-1070506

13. Юсупов Р.Д., Левенец А.А., Батухтина Н.П., Кравцова Е.Р., Ханчас Ю.И. Диагностика и лечение слюнно-каменной болезни поднижнечелюстных слюнных желёз у лиц различного соматотипа. *В сб.: Актуальные вопросы стоматологии.* Красноярск. 2001. С. 137–140.

14. Лежнина О.Ю., Мажаров В.Н., Коробкеев А.А. Анатомические особенности верхнечелюстной пазухи у людей с лептопрозописической формой

лицевого черепа. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2023;18(2):181–184. doi: 10.14300/mnnc.2023.18040

References

1. Famuyide A., Massoud T.F., Moonis G. Oral cavity and salivary glands anatomy. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2022;32(4):777–790. doi:10.1016/j.nic.2022.07.0210
2. Gazal' A.S., Izatulin V.G., Nikanorov S.G., Zajtsev A.P. Microanatomic characteristics of the human parotid salivary gland. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2005;9:83–84. [In Russian].
3. Valstar M.H., de Bakker B.S., Steenbakkers R.J.H.M., de Jong K.H., Smit L.A., Klein Nulent T.J.W., van Es R.J.J., Hofland I., de Keizer B. ... Vogel W.V. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2020;154:292–298. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.034
4. Kulaeva L.V., Burov V.V., Semina M.N. On the issue of age-related changes in human salivary glands. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(2):247. [In Russian].
5. Mamadzhonova Sh.G., Gal'chinskaya P.S., Bogdanova S.E., Stukov N.V., Ul'yanovskaya S.A. Age-related features of human salivary glands. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of Experiential Education*. 2016;(5-3):388–389. [In Russian].
6. Abduvosidov Kh.A., Chernyavsky V.I., Shestakova V.G., Yusufov A.A., Smirnova A.D. Features of the parotid gland anatomical parameters in men depending on the shape of the skull. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2024;105(6):946–956. [In Russian]. doi: 10.17816/KMJ633455
7. Andreeva I.V., Yaremchuk A.G. Morphometric parameters of the parotid salivary gland in computed tomography. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2015;(4):17–26. [In Russian].
8. Mar D., Fairchild R.M. Imaging of the major salivary glands in rheumatic disease. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2024;50(4):701–720. doi:10.1016/j.rdc.2024.07.008
9. Gajvoronskij I.V., Yakovleva A.A. Variant anatomy and morphometric characteristics of the adult sphenoid bone. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2011;3(35):146–150. [In Russian].
10. Friedman E., Cai Y., Chen B. Imaging of major salivary gland lesions and disease. *Oral Maxillofac Surg. Clin. North. Am.* 2023;35(3):435–449. doi:10.1016/j.coms.2023.02.007
11. Sindeeva L.V., Nikolaev V.G., Medvedeva N.N., Efremova V.P., Zamkova E.V., Orlova I.I., Maksimov A.S. The experience of using anthropometry and somatotyping in human anatomy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2019;(5):92. [In Russian].
12. Brunn J., Block U., Ruf G., Bos I., Kunze W.P., Scriba P.C. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1981;106(41):1338–1340. doi: 10.1055/s-2008-1070506
13. Yusupov R.D., Levenets A.A., Batukhtina N.P., Kravtsova E.R., Khanchas Yu.I. Diagnosis and treatment of salivary stone disease of submandibular salivary glands in individuals of various somatotypes. *In: Topical issues of dentistry*. Krasnoyarsk; 2001. P. 137–140. [In Russian].
14. Lezhnina O.Yu., Mazharov V.N., Korobkeev A.A. Anatomical features of the maxillary sinus in people with a leptoprosopic form of the facial skull. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2023;18(2):181–184. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2023.18040

Сведения об авторах:

Абдувосидов Хуршед Абдувохидович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5655-338X, e-mail: sogdiana99@gmail.com
 Чернявский Владислав Игоревич, ORCID: 0009-0003-1944-9676, e-mail: black1994@list.ru
 Шестакова Валерия Геннадьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1136-7396, e-mail: shestvg@mail.ru
 Юсуфов Акиф Арифович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9404-6768, e-mail: usufov@yandex.ru
 Вихарева Лариса Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6864-4417, e-mail: vikharevalv@yandex.ru
 Галейся Евгений Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1333-3942, e-mail: galeysya-en@rudn.ru
 Кидяева Елена Александровна, ORCID: 0009-0002-7580-5519, e-mail: velka_89@mail.ru
 Смирнова Александра Дмитриевна, ORCID: 0000-0002-5470-0999, e-mail: alexa199503@yandex.ru

Information about the authors:

Khurshed A. Abduvosidov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5655-338X, e-mail: sogdiana99@gmail.com

Vladislav I. Chernyavsky, ORCID: 0009-0003-1944-9676, e-mail: black1994@list.ru

Valeria G. Shestakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1136-7396, e-mail: shestvg@mail.ru

Akif A. Yusufov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9404-6768, e-mail: usufov@yandex.ru

Larisa V. Vikhareva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6864-4417, e-mail: vikharevalv@yandex.ru

Evgeny N. Galeysya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1333-3942, e-mail: galeysya-en@rudn.ru

Elena A. Kidyeva, ORCID: 0009-0002-7580-5519, e-mail: velka_89@mail.ru

Alexandra D. Smirnova, ORCID: 0000-0002-5470-0999, e-mail: alexa199503@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.02.2025

После доработки 28.02.2025

Принята к публикации 15.06.2025

Received 02.02.2025

Revision received 28.02.2025

Accepted 15.06.2025

Связь между частотой возникновения дивертикулов сигмовидной кишки и морфометрическими параметрами тела у лиц разных возрастных групп по данным диагностической колоноскопии

М.М. Пашаев¹, Э.С. Кафаров¹, О.К. Зенин²

¹ Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова
364093, г. Грозный, ул. Шерипова, 32

² Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

Цель исследования – установить наличие возможной связи между частотой возникновения дивертикулов сигмовидной кишки и морфометрическими параметрами тела у лиц разных возрастных групп по данным диагностической колоноскопии. **Материал и методы.** В исследовании использовались данные 569 диагностических колоноскопий, выполненных с применением видеоколоноскопов Fujifilm, а также морфометрические параметры тела, рассчитанные по методике В.Н. Шевкуненко на основе индекса относительной высоты туловища. Для статистического анализа применяли непараметрические критерии, а также регрессионную пробит-модель. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что на «возрастной дистанции» частота встречаемости дивертикулов повышается; наряду с увеличением количества случаев дивертикулеза отмечается тенденция роста данной патологии в группах лиц брахиморфного и долихоморфного типов телосложения. Обнаружено снижение доли выявленных дивертикулов в старческой возрастной группе (11,36 %) по сравнению с группой пациентов с мезоморфным типом телосложения в средней возрастной группе (21,88 %). Определен рост числа пациентов с дивертикулами толстой кишки на «возрастной дистанции» в группе лиц с долихоморфным типом телосложения с 34,38 % в средней возрастной группе до 50,00 % в старческой. **Заключение.** Полученные данные позволяют оптимизировать диагностический процесс. Зная типы телосложения и возрастную группу пациента, врач может своевременно назначить комплекс диагностических методов для выявления дивертикулов толстой кишки. Особо это важно для своевременной диагностики бессимптомного дивертикулеза.

Ключевые слова: анатомия сигмовидной кишки, тип телосложения, дивертикул толстой кишки, возрастная анатомия, диагностическая колоноскопия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Пашаев М.М., e-mail: magpash2010@mail.ru

Для цитирования. Пашаев М.М., Кафаров Э.С., Зенин О.К. Связь между частотой возникновения дивертикулов сигмовидной кишки и морфометрическими параметрами тела у лиц разных возрастных групп по данным диагностической колоноскопии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):99–106. doi: 10.18699/SSMJ20250410

The relationship between the incidence of sigmoid colon diverticula and morphometric parameters of the body in individuals of different age groups according to diagnostic colonoscopy data

M.M. Pashaev¹, E.S. Kafarov¹, O.K. Zenin²

¹ Kadyrov Chechen State University
364093, Grozny, Sheripova st., 32

² Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40

Abstract

The aim of the study was to investigate the possible relationship between the occurrence of sigmoid colon diverticula and morphometric parameters of the body in middle-aged, elderly and old people. **Material and methods.** The data of 569 diagnostic colonoscopies performed with Fujifilm video colonoscopes and morphometric parameters of the body calculated according to the method of V.N. Shevkunenko on the basis of the relative height index of the trunk were used in the study. Non-parametric criteria were used for statistical analysis, as well as the regression probit model. **Results and their discussion.** It has been established that the frequency of diverticulosis incidence enhances at the 'age distance'; along with the increase in the number of diverticulosis cases, there is a tendency of growth of this pathology in the groups of brachymorphic and dolichomorphic body types. A decrease in the proportion of detected diverticula in the senile age group (11.36 %) compared to the group of patients with mesomorphic type of physique in the middle age group (21.88 %) was found. An increase in the number of patients with colonic diverticula on the 'age distance' in the group of patients with dolichomorphic type of physique from 34.38 % in the middle age group to 50.00 % in the old age group was determined. **Conclusions.** The obtained data allow optimizing the diagnostic process. Knowing the patient's body type and age group, a doctor can timely prescribe a set of diagnostic methods to detect colonic diverticula. This is especially important for timely diagnosis of asymptomatic diverticulosis.

Key words: anatomy of the sigmoid colon, body type, colonic diverticulum, age anatomy, diagnostic colonoscopy.

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

Correspondence author. Pashaev M.M., e-mail: magpash2010@mail.ru

Citation. Pashaev M.M., Kafarov E.S., Zenin O.K. The relationship between the incidence of sigmoid colon diverticula and morphometric parameters of the body in individuals of different age groups according to diagnostic colonoscopy data. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):99–106. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250410

Введение

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, наличие хотя бы одного ложного дивертикула в толстой кишке обоснованно расценивается как признак дивертикулярной болезни (ДБ) [1, 2]. Выделяют три клинических типа ДБ: бессимптомный; симптоматический, при котором отсутствуют признаки воспаления, но присутствуют абдоминальные симптомы, связанные с гиперчувствительностью висцеральной брюшины; и осложненный тип, характеризующийся морфологическими признаками дивертикулита [1]. На сегодняшний день отсутствуют данные о распространенности и частоте встречаемости разных форм этой патологии. Доказано, что формирование дивертикулов обусловлено сложным взаимодействием генетических, возрастных, экологических факторов и образа жизни (питание, режим дня, физическая активность) [2]. При первоначальной «безобидности» в дальнейшем ДБ может приводить к серьезным осложнениям, таким как дивертикулит, абсцедирование с перфорацией, кровотечения и даже малигнизация. Это подчеркивает социальную значимость проблемы [3, 4] в контексте стареющего населения. Следует добавить, что около 5 % пациентов сталкиваются с осложнениями [5]. Поэтому своевременная диагностика становится критически важной [6, 7].

Выявляемость ДБ в Российской Федерации варьирует в зависимости от региона. Данные НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих за период с 2008 по 2013 г. показывают, что она достигает 22,6 %. Рентгенографические исследования, проведенные Центральным НИИ гастроэнтерологии в 2002–2004 гг., выявили дивертикулы у 15,7 % обследованных. По сведениям экстренных хирургических стационаров Москвы, Санкт-Петербурга и Уфы, ДБ диагностирована в 3,2–6,1 % случаев. Минздрав России сообщает о том, что в 2018 г. было госпитализировано 27 тысяч человек с диагнозом ДБ [2].

У 90 % пациентов с ДБ дивертикулы чаще всего возникают в сигмовидной кишке (до 65 %), а также в нисходящем отделе ободочной кишки и дистальной части поперечной ободочной кишки. Поражение правого фланга (слепая, восходящая и проксимальная часть поперечной ободочной кишки) наблюдается не чаще, чем в 2 % случаев. Не более 10 % обследованных страдают от тотального дивертикулеза [8]. На сегодняшний день рентгенологическое исследование толстой кишки с использованием контрастного вещества считается общепринятым и «золотым стандартом» для диагностики ДБ [9, 10]. Однако все чаще дивертикулы выявляются в ходе диагностической колоноскопии. Применяют и неинвазивный метод исследования толстой кишки – виртуальная колоноскопия.

Цель исследования – установить наличие возможной связи между частотой возникновения дивертикулов сигмовидной кишки и морфометрическими параметрами тела у лиц разных возрастных групп по данным диагностической колоноскопии.

Материал и методы

Проспективно исследованы результаты скрининговых диагностических колоноскопий 569 пациентов разных возрастных групп, проведенных с декабря 2022 г. по октябрь 2024 г. в эндоскопическом отделении филиала № 5 ФГБУ «НМИЦ высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневого» Минобороны России. Комитет по этике Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова» Минобрнауки России (протокол № 366-01/41-33 от 15.11.2024), рассмотрев материалы работы, установил, что исследования выполнены в соответствии с основными положениями GCP (1996 г.), Конвенции совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации про этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2000 гг.) и полностью исключают ущемление интересов больного и нанесения вреда его здоровью и всем этическим требованиям.

Критерии включения: возраст пациента согласно исследуемым группам, осознанное согласие на включение в исследование, наличие как минимум одного визуализированного с помощью колоноскопии устья дивертикула в сигмовидной кишке. Критерии исключения: отсутствие осознанного согласия на включение в исследование, оперативные вмешательства на органах брюшной полости в анамнезе, что могло привести к изменению послеоперационной анатомии.

Обследованные были распределены по возрастным группам [11]: средняя возрастная группа (от 45 до 59 лет) – 197 человек (34,62 %); пожилая возрастная группа (от 60 до 74 лет) – 262 человека (46,05 %); старческая возрастная группа (от 75 до 89 лет) – 110 человек (19,33 %). Распределение по половому признаку в данном исследовании не проводилось, так как в процессе анализа библиографических данных выявлено следующее. В крупном популяционном исследовании с участием 10 000 пациентов не обнаружено значимых различий в распространенности дивертикулеза между мужчинами и женщинами после поправки на возраст и диету ($p = 0,23$). Основными факторами риска оставались возраст и

низкое потребление клетчатки [12]. Анализ 15 исследований ($n = 45\,000$ пациентов) показал, что пол не является статистически значимым предиктором дивертикулеза (отношение шансов (ОШ) 1,05; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,92–1,19). Различия в локализации дивертикулов (например, правосторонние у азиатских популяций) также не были ассоциированы с полом [13].

Использовали видеопроцессор Eluxeo lite EP-6000 и видеокколоноскопы 500-й и 700-й серии (Fujifilm Co, Япония). Перед эндоскопическим исследованием пациентам, подходящим по критериям включения настоящего исследования, проводили антропометрию. Обследованных распределяли по трем типам телосложения: долихоморфный/астенический, мезоморфный/нормостенический и брахиморфный/гиперстенический [14]. Индекс относительной высоты туловища (ОВТ) определяли по формуле:

$$\text{ОВТ} = (\text{длина туловища в см} / \text{длина тела в см}) \times 100 \text{ \%}.$$

Для статистического анализа применяли критерии Краскала – Уоллиса и Манна – Уитни, а также регрессионную пробит-модель для оценки прогностических возможностей исследуемых факторов. Была сформирована таблица характеристик переменных (табл. 1).

Результаты и их обсуждение

Анализ данных (см. табл. 1) с применением критерия Краскала – Уоллиса (категориальная переменная – gr_VOZ_OBT, наличие ДБ) показал, что распределение ДБ одинаково для различных групп по возрасту и типу телосложения (нулевая гипотеза), а разница в заболеваемости ДБ среди девяти групп по возрасту и типу телосложения является статистически значимой. Для средней возрастной группы всех трех типов телосложения наблюдается в основном отсутствие заболеваемости ДБ. Аналогичные выводы можно сделать и относительно пожилых пациентов с долихоморфным типом телосложения, а также для старческой группы с мезоморфным типом. В то же время старческая группа с брахиморфным типом телосложения демонстрирует наибольшую предрасположенность к заболеваемости ДБ. Остальные группы имеют промежуточные значения.

В результате применения критерия Манна – Уитни установлено следующее: по фактору возраста (VOZ) испытуемые с наличием (средний ранг 347,35) и отсутствием ДБ (средний ранг 260,4) статистически значимо различаются, по фактору типа телосложения (OBT) – не различаются (средний ранг 289,65 и 283,16 соответственно). Это подчеркивает значимость возраста

Таблица 1. Характеристики переменных

Table 1. Characteristics of variables

Переменная	Характеристика	Диапазон значений	Тип (по классификации SPSS)
gr_DB	Группирует испытуемых по наличию ДБ: значение 1 – нет ДБ; 2 – ДБ	1, 2	Номинальная
DB	Бинарная переменная, принимающая значение 1 при наличии ДБ, 0 – при ее отсутствии	0, 1	Масштабная
gr_VOZ	Принадлежность испытуемого к среднему возрасту – 1, пожилому – 2, старческому – 3	1, 2, 3	»
VOZ	Количество полных лет испытуемого	45–89	»
ind_OBT	Принадлежность испытуемого к долихоморфному типу телосложения – 1, мезоморфному – 2, брахиморфному – 3	1, 2, 3	»
OBT	OBT испытуемого, %	28–32	»
gr_VOZ_OBT	Группирует испытуемых по возрасту и типу телосложения, где значения: 1 – средний + долихоморфный; 2 – средний + мезоморфный; 3 – средний + брахиморфный; 4 – пожилой + долихоморфный; 5 – пожилой + мезоморфный; 6 – пожилой + брахиморфный; 7 – старческий + долихоморфный; 8 – старческий + мезоморфный; 9 – старческий + брахиморфный	1–9	Номинальная

как фактора риска развития ДБ. Построенная в дальнейшем регрессионная пробит-модель для бинарной зависимой переменной ДБ (болен – не болен), позволяет определить, насколько полно можно предсказать наличие ДБ у пациента, используя факторы возраст и тип телосложения (табл. 2). Адекватность модели оценивали по следующим параметрам: значения и значимость t-статистики Стьюдента для независимых регрессоров являются очень хорошими; переменная

gr_VOZ была исключена из модели из-за полной коллинеарности, а переменная gr_VOZ_OBT – поскольку значимость ее t-статистики превышала 0,05. На слабую адекватность модели указывает то, что величина R^2 Макфаддена (исправленная) составляет 0,066, критерии логарифмического правдоподобия Акаике (633,0), Шварца (650,4) и Хеннана – Куинна (639,8) по модулю превышают 100, а также количество «корректно предсказанных» случаев, равное 413 (72,6 %) (при этом предсказанные случаи отсутствия ДБ составляют 388, а случаев наличия ДБ – всего 25).

Результаты расчета индекса ОБТ показали, что количество пациентов долихоморфного, мезоморфного и брахиморфного типа составляет 148 (26,01 %), 217 (38,14 %) и 204 (38,85 %) соответственно, т.е. большинство обследованных относится к мезоморфному и брахиморфному типам телосложения. Это может иметь значение для дальнейшего анализа взаимосвязи между типом телосложения и риском развития ДБ и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения влияния морфометрических характеристик на здоровье пациентов.

В выборке пациентов средней возрастной группы распределение по типам телосложения было следующим: долихоморфного типа – 54 человека (27,41 % от выборки), мезоморфного –

Таблица 2. Регрессионная пробит-модель

Table 2. Regression Probit Model

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	z	p
const	23,83	5,96	3,998	< 0,0001
VOZ	0,029	0,005	5,611	< 0,0001
OBT	–0,988	0,223	–4,437	< 0,0001
ind_OBT	1,587	0,346	4,592	< 0,0001

Примечание. Стандартные ошибки рассчитаны на основе Гессиана, $f(\beta x)$ для среднего значения независимых переменных – 0,451, критерий отношения правдоподобия: $\chi^2(3) = 52,91$ [0,0000]. Тест на нормальное распределение ошибок: нулевая гипотеза – ошибки распределены по нормальному закону, тестовая статистика – $\chi^2(2) = 1,02746$, $p = 0,59826$.

85 (43,15 %), брахиморфного – 58 (29,44 %), лиц пожилой возрастной группы – соответственно 79 (30,15 %), 118 (45,04 %) и 65 (24,81 %) человек, пациентов старческой возрастной группы – соответственно 40 (36,36 %), 52 (47,27 %) и 18 (16,37 %). Полученные результаты подчеркивают необходимость более глубокого изучения этих факторов взаимосвязи между типом телосложения и риском развития ДБ в старческой возрастной группе.

В результате эндоскопического исследования у 32 (16,32%) пациентов средней возрастной группы выявлены дивертикулы сигмовидной кишки, среди них лиц долихоморфного типа – 11 (34,38 %), мезоморфного – 7 (21,88 %), брахиморфного – 14 (43,75 %). В пожилой возрастной группе дивертикулы сигмовидной кишки обнаружены у 85 (32,44 %) пациентов, в том числе у 35 человек (41,18 %) долихоморфного типа телосложения, у 16 (18,82 %) мезоморфного и 34 (40,00 %) брахиморфного.

Результаты дискриминантного анализа для классификации пациентов с наличием или отсутствием ДБ представлены в табл. 3. Дискриминантный анализ выявил, что возраст является наиболее сильным предиктором наличия ДБ, что подтверждается высокими значениями критерия лямбда Уилкса и стандартизованного канонического коэффициента. Морфометрические показатели (OBT и ind_OBT) также являются статистически значимыми предикторами, но с меньшей дискриминирующей способностью. Модель демонстрирует общую точность классификации – 74,3 %, при этом лучше идентифицирует пациентов без ДБ (82,1 %), чем пациентов с наличием ДБ (51,6 %). Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует статистически значимые различия между возрастными группами в частоте встречаемости ДБ ($F = 76,42, p < 0,001$) (табл. 4).

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа для классификации пациентов с наличием или отсутствием ДБ

Table 3. Results of discriminant analysis for the classification of patients with or without diverticular disease

Предиктор	Критерий лямбда Уилкса	F-статистика	p	Стандартизованный канонический коэффициент
Возраст	0,89	67,83	< 0,001	0,847
OBT	0,96	21,47	< 0,001	0,385
ind_OBT	0,97	18,13	< 0,001	0,362

Таблица 4. Результаты однофакторного дисперсионного анализа для оценки различий между возрастными группами

Table 4. Results of a one-factor analysis of variance to assess differences between age groups

Источник вариации	Сумма квадратов	Число степеней свободы	Средний квадрат
Возрастная группа	5,723	2	2,862
Ошибка	21,174	566	0,037
Всего	26,897	568	

Результаты апостериорных тестов Тьюки (табл. 5) подтверждают, что все парные сравнения между возрастными группами статистически значимы, с наибольшей разницей между средней и старческой возрастными группами (разность средних = –0,237). Точный тест Фишера (табл. 6) выявил статистически значимую связь между ти-

Таблица 5. Результаты апостериорных тестов Тьюки для множественных сравнений между возрастными группами

Table 5. Results of the a posteriori Tukey tests for multiple comparisons between age groups

Сравниваемые группы	Разность средних	Стандартная ошибка	p	95 % ДИ
Средняя и пожилая	–0,161	0,018	< 0,001	(–0,203; –0,119)
Средняя и старческая	–0,237	0,023	< 0,001	(–0,291; –0,183)
Пожилая и старческая	–0,076	0,022	< 0,001	(–0,127; –0,025)

Таблица 6. Связь между типом телосложения и наличием ДБ внутри возрастных групп

Table 6. Relationship between body type and the presence of DB within age groups

Возрастная группа	Значение точного критерия Фишера	p	ОШ (95 % ДИ)
Средняя (45–59 лет)	8,431	0,021	Б/М: 3,41 (1,29–9,03)
			Д/М: 1,67 (0,61–4,59)
Пожилая (60–74 лет)	5,127	0,078	Б/М: 2,18 (0,93–5,14)
			Д/М: 1,83 (0,76–4,42)
Старческая (75–89 лет)	6,745	0,035	Д/М: 7,86 (2,68–23,12)
			Б/М: 3,24 (0,97–10,93)

Примечание. Б – брахиморфный тип телосложения, М – мезоморфный тип телосложения, Д – долихоморфный тип телосложения.

пом телосложения и наличием ДБ в средней и старческой возрастных группах, но не в пожилой группе. В средней возрастной группе наибольшее значение ОШ наблюдается при сравнении брахи- и мезоморфного типов телосложения, в то время как в старческой группе – при сравнении долихо- и мезоморфного типов.

Иерархическая логистическая регрессия (табл. 7) показала, что включение типа телосложения и его взаимодействия с возрастом значительно улучшает модель прогнозирования наличия ДБ. Финальная модель объясняет 19,9 % вариаций зависимой переменной. Согласно данным, представленным в табл. 8, возраст является сильнейшим предиктором, указывая на увеличение шансов наличия ДБ на 7,2 % с каждым годом, брахиморфный тип телосложения ассоциирован с повышенным риском ДБ по сравнению с мезоморфным типом, а значимое взаимодействие ука-

зывает на то, что влияние типа телосложения на риск ДБ изменяется с возрастом.

ROC-анализ (табл. 9) демонстрирует, что полная модель, включающая возраст, тип телосложения и их взаимодействие, имеет хорошую дискриминирующую способность. Добавление типа телосложения и взаимодействия значительно улучшает прогностические возможности модели по сравнению с моделью, включающей только возраст. Оптимальная пороговая вероятность составляет 0,25, обеспечивая баланс между чувствительностью (0,774) и специфичностью (0,653) с максимальным индексом Юдена (0,427).

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует статистически значимые различия в распространенности дивертикулярной болезни сигмовидной кишки (ДБ) среди лиц разных возрастных групп и

Таблица 7. Результаты иерархической логистической регрессии для прогнозирования наличия ДБ

Table 7. Results of hierarchical logistic regression for predicting the presence of diverticular disease

Модель	Предиктор	χ^2	p	Коэффициент R^2 Нагелькерке	Изменение коэффициента R^2 Нагелькерке
1	Возраст	56,72	< 0,001	0,135	0,135
2	Возраст, тип телосложения	17,34	< 0,001	0,174	0,039
3	Возраст, тип телосложения, взаимодействие	11,86	0,003	0,199	0,025

Таблица 8. Коэффициенты финальной модели логистической регрессии

Table 8. Coefficients of the final logistic regression model

Предиктор	B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	ОШ (95 % ДИ)
Возраст	0,070	0,009	57,93	< 0,001	1,072 (1,053–1,092)
Тип телосложения (брахиморфный и мезоморфный)	0,626	0,220	8,09	0,004	1,87 (1,21–2,88)
Тип телосложения (долихоморфный и мезоморфный)	0,358	0,231	2,40	0,121	1,43 (0,91–2,25)
Взаимодействие возраста и типа телосложения	0,017	0,005	10,93	0,001	1,017 (1,007–1,027)
Константа	–5,324	0,634	70,51	< 0,001	0,005

Таблица 9. Результаты ROC-анализа для различных прогностических моделей

Table 9. ROC analysis results for various predictive models

Модель	Площадь под кривой (95 % ДИ)	Стандартная ошибка	p -значение для сравнения с предыдущей моделью
Только возраст	0,713 (0,667–0,759)	0,023	–
Возраст + тип телосложения	0,748 (0,704–0,792)	0,022	0,013
Полная модель с взаимодействием	0,767 (0,724–0,810)	0,022	0,025

морфометрических типов. Результаты дискриминантного анализа подтверждают, что возраст является наиболее сильным предиктором наличия ДБ, однако морфометрические параметры также вносят статистически значимый вклад в прогнозирование заболевания. Иерархическая логистическая регрессия наглядно продемонстрировала, что брахиморфный (гиперстенический) тип телосложения ассоциирован с повышенным риском ДБ по сравнению с мезоморфным типом, особенно заметна эта связь в средней возрастной группе (45–59 лет). Результаты исследования позволяют сделать вывод, что брахиморфный (гиперстенический) тип телосложения является статистически значимым фактором риска развития ДБ сигмовидной кишки, особенно в средней возрастной группе, тогда как в старческой возрастной группе большую корреляцию с ДБ демонстрирует долихоморфный (астенический) тип.

Таким образом, полученные данные позволяют провести предиктивный анализ, направленный на доинструментальную диагностику ДБ. Зная морфометрические параметры тела человека в сочетании с возрастной принадлежностью к пожилой или старческой группе, врач может с большой долей вероятности предположить наличие или отсутствие ДБ и осуществить целенаправленную диагностику лиц данных групп. Это будет способствовать правильной своевременной диагностике ДБ.

Список литературы / References

1. Ардатская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., Зароднюк И.В., Ивашкин В.Т., Карпукhin О.Ю., Кашников В.Н., Коротких Н.Н., Костенко Н.В., Куловская Д.П., ... Ярцев П.А. Дивертикулярная болезнь. *Колонпроктология*. 2021;20(3):10–27.
2. Ardatskaya M.D., Achkasov S.I., Veselov V.V., Zарodnyuk I.V., Ivashkin V.T., Karpukhin O.Yu., Kashnikov V.N., Korotkikh N.N., Kostenko N.V., Kulovskaya D.P., ... Yartsev P.A. Diverticular disease. *Kolonproktologiya = Coloproctology*. 2021;20(3):10–27. [In Russian].
3. Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Бакулин И.Г., Сказыбаева Е.В., Бакулина Н.В., Ситкин С.И., Скалинская М.И., Журавлева М.С., Авалуева Е.Б., Ливзан М.А., Бордин Д.С., Хавкин А.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2023;(2):33–69. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69
4. Drapkina O.M., Lazebnik L.B., Bakulin I.G., Skazybaeva E.V., Bakulina N.V., Sitkin S.I., Skalinskaya M.I., Zhuravleva M.S., Avalueva E.B., Livzan M.A., Bordin D.S., Khavkin A.I. Colonic diverticular disease: clinical presentation, diagnosis, treatment, and prevention. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(2):33–69. [In Russian]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69
5. Çalışkan A., Koşar K. Evaluation of the frequency of colon diverticula with lower gastrointestinal system endoscopy. *Med. Sci.* 2024;13(2):461–465. doi: 10.5455/medscience.2024.03.026
6. Yamamichi N., Shimamoto T., Takahashi Y., Sakaguchi Y., Kakimoto H., Matsuda R., Kataoka Y., Saito I., Tsuji Y., Yakabi S., ... Koike K. Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123688. doi: 10.1371/journal.pone.0123688
7. Sharara A.I., Ziade N., Shayto R.H., Rustom L.B.O., Chehab H., Rimmani H.H., Hanna K., Chalhoub J.M., Sarkis F.S., Rahal M.A., ... Harb A.H. The natural history of incidental colonic diverticulosis on screening colonoscopy. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;2018:3690202. doi: 10.1155/2018/3690202
8. Тимебулатов М.В., Куляпин А.В., Лопатин Д.В., Аитова Л.Р. Диагностическая тактика при ведении больных с дивертикулярной болезнью, осложненной перфоративным дивертикулитом, за 15 лет. *Колонпроктология*. 2018;(2):85–88.
9. Timerbulatov M.V., Kulyapin A.V., Lopatin D.V., Aitova L.R. Diagnostic tactics in the management of patients with diverticular disease complicated by a perforated diverticulitis in 15 years. *Kolonproktologiya = Coloproctology*. 2018;(2):85–88. [In Russian].
10. Loffeld R.J. Long-term follow-up and development of diverticulitis in patients diagnosed with diverticulosis of the colon. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2016;31(1):15–17. doi: 10.1007/s00384-015-2397-1
11. Хаджи-Исмаил И.А., Руммо О.О., Воробей А.В., Сенкевич О.И., Мараховская Э.И. Редкая локализация дивертикулов толстой кишки. *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2023;20(1):28–33. doi: 10.29235/1814-6023-2023-20-1-28-33
12. Khadji-Ismail I.A., Rummo O.O., Varabei A.V., Senkevich O.I., Marakhouskaja E.I. Rare localization of diverticula of the colon. *Vesci Nacyanal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Series*. 2023;20(1):28–33. [In Russian]. doi: 10.29235/1814-6023-2023-20-1-28-33
13. Белов Д.М., Зароднюк И.В., Михальченко В.А. Компьютерно-томографическая диагностика воспалительных осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки (обзор литературы). *Колонпроктология*. 2016;(4):60–68.
14. Belov D.M., Zарodnyuk I.V., Mikhalychenko V.A. Computed tomography diagnostics of inflammatory complications of colon diverticulitis (review). *Kolonproktologiya = Coloproctology*. 2016;(4):60–68. [In Russian].

10. Винокурова П.И. Информативность ирригоскопии при выявлении перфорации дивертикулов сигмовидной кишки. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2018;8(5):203–205.

Vinokurova P.I. Informativnost' irrigoskopii pri vyyavlenii perforatsii divertikulov sigmovidnoi kishki [Informative value of irrigoscopy in detecting sigmoid colon diverticulum perforation]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2018;8(5):203–205. [In Russian].

11. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D., Murray C.J.L., Lozano R., Inoue M. Age standardization of rates: a new who standard [Internet]. *World (WHO 2000–2025) Standard*. [cited 2025 Feb 3]. Available from: clck.ru/3N4yjQ

12. Violi A., Cambiè G., Miraglia C., Barchi A., Nouvenne A., Capasso M., Leandro G., Meschi T., De' Angelis G.L., Di Mario F. Epidemiology and risk factors for diverticular disease. *Acta Biomed.* 2018;89(9-S):107–112. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7924

13. Peery A.F., Keku T.O., Galanko J.A., Sandler R.S. Sex and race disparities in diverticulosis prevalence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(9):1980–1986. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.022

14. Гайворонский И.В., Быков П.М., Гайворонская М.Г., Синенченко Г.И. Сравнительная характеристика морфометрических параметров брюшной аорты и ее непарных ветвей у женщин с различным типом телосложения. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2019;(1):93–102. doi: 10.21626/vestnik/2019-1/11

Gaivoronskiy I.V., Bykov P.M., Gaivoronskaya M.G., Sinenchenko G.I. Comparative characteristics of the morphometric parameters of the abdominal aorta and its unpaired branches in women with different body types. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(1):93–102. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2019-1/11

Сведения об авторах:

Пашаев Магамедвели Мамедович, ORCID: 0009-0002-1437-4620, e-mail: magpash2010@mail.ru

Кафаров Эдгар Сабирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9735-9981, e-mail: kafaroff@yandex.ru

Зенин Олег Константинович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5447-1989, e-mail: zen.olegz@gmail.com

Information about the authors:

Magamedveli M. Pashaev, ORCID: 0009-0002-1437-4620, e-mail: magpash2010@mail.ru

Edgar S. Kafarov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9735-9981, e-mail: kafaroff@yandex.ru

Oleg K. Zenin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5447-1989, e-mail: zen.olegz@gmail.com

Поступила в редакцию 10.03.2025

После доработки 26.04.2025

Принята к публикации 07.07.2025

Received 10.03.2025

Revision received 26.04.2025

Accepted 07.07.2025

Особенности распределения псаммомных телец в шишковидной железе человека: новый подход к определению функциональной значимости кальцификатов эпифиза

Д.А. Суфиева, Е.А. Федорова, И.П. Григорьев, Д.Э. Коржевский

Институт экспериментальной медицины

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12Д

Резюме

Эпифиз мозга – нейроэндокринная железа, синхронизирующая функциональную активность внутренних органов со световым режимом с помощью гормона мелатонина, который активно высвобождается в кровеносное русло ночью. Мелатонин синтезируется пинеалоцитами, основной клеточной популяцией эпифиза, помимо которых встречаются также клетки астроглии, микроглии и тучные клетки. Кроме того, в эпифизе встречаются псаммомные тельца (кальцификаты), функциональная значимость которых и механизмы образования не определены. Цель данного исследования состояла в изучении встречаемости кальцификатов в разных отделах эпифиза человека (паренхима, соединительнотканые трабекулы и капсула) и описании взаиморасположения кальцификатов с глиальными клетками и их отростками, тучными клетками, а также кровеносными сосудами и нервными волокнами с использованием соответствующих иммуногистохимических реакций. **Материал и методы.** Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), виментину, двум маркерам микроглии (Iba-1 и TMEM119), триптазе тучных клеток, тирозингидроксилазе и фактору фон Виллебранда. **Результаты.** Установлено, что кальцификаты располагаются преимущественно в центральной части эпифиза, в дольках среди пинеалоцитов, их количество и размер увеличиваются в период от молодого к среднему возрасту. Отростки астроглиальных клеток (в основном GFAP-, но не виментин-содержащих) плотно оплетают псаммомные тельца. Не обнаружено какой-либо взаимосвязи расположения кальциевых конкрементов относительно кровеносных сосудов, тирозингидроксилаза-иммунореактивных нервных волокон, микроглиоцитов или тучных клеток. Не наблюдалось превалирования активированной микроглии и дегранулирующих мастоцитов. Впервые выявлены тирозингидроксилаза-иммунореактивные нервные проводники в эпифизе человека. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что псаммомные тельца являются нормальным и, по-видимому, обязательными компонентами эпифиза взрослого человека, образование которых связано с пинеалоцитами и/или астроцитами, но не с кровеносными сосудами, нервными волокнами, микроглией или тучными клетками. Возможная функциональная роль кальцификатов в эпифизе человека может быть связана с функциональной активностью пинеалоцитов.

Ключевые слова: эпифиз, кальцификат, астроглия, микроглия, тучная клетка, тирозингидроксилаза, иммуногистохимия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (№ FGWG-2024-0015).

Автор для переписки. Суфиева Д.А., e-mail: dinobrione@gmail.com

Для цитирования. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Особенности распределения псаммомных телец в шишковидной железе человека: новый подход к определению функциональной значимости кальцификатов эпифиза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):107–116. doi: 10.18699/SSMJ20250411

Peculiarities of psammoma bodies distribution in the human pineal gland: a new approach to determining the functional significance of pineal gland calcifications

D.A. Sufieva, E.A. Fedorova, I.P. Grigorev, D.E. Korzhevskii

Institute of Experimental Medicine
197022, Saint Petersburg, Akademika Pavlov st., 12D

Abstract

The pineal gland is a neuroendocrine gland that synchronizes the functional activity of body organs with the light regime using the hormone melatonin, which is actively released into the bloodstream at night. Melatonin is synthesized by pinealocytes, the main cell population of the pineal gland, in addition to which there are also astroglia, microglia, and mast cells. Besides, the pineal gland contains psammoma bodies (calcifications), the functional significance of which and the mechanisms of formation have not been determined. The aim of this study was to investigate the occurrence of calcifications in different parts of the human pineal gland (parenchyma, connective tissue trabeculae and capsule) and to describe the relationship of calcifications with astroglial cells and their processes, microgliocytes, mast cells, as well as blood vessels and nerve fibers using appropriate immunohistochemical reactions. **Material and methods.** For immunohistochemical examination, antibodies to glial fibrillary acidic protein (GFAP), vimentin, two microglia markers (Iba-1 and TMEM119), mast cell tryptase, tyrosine hydroxylase and von Willebrand factor were used. **Results.** Our study revealed calcifications mainly in the central part of the pineal gland, in the lobules among pinealocytes, with their number and size being increased from young to middle age. Processes of astroglial (mainly GFAP-, but not vimentin-containing) cells tightly envelop psammoma bodies. No relationship was found between the location of calcium deposits and blood vessels, tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve fibers, microgliocytes or mast cells. Prevalence of activated microglia and degranulating mast cells was not observed. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve fibers were identified for the first time in the human pineal gland. **Conclusions.** The obtained data indicate that psammoma bodies are normal and, apparently, obligatory components of the adult human pineal gland, the formation of which is associated with pinealocytes and/or astrocytes, but not with blood vessels, nerve fibers, microglia or mast cells. The possible functional role of calcifications in the human pineal gland may be associated with the functional activity of pinealocytes.

Key words: pineal gland, calcification, astroglia, microglia, mast cell, tyrosine hydroxylase, immunohistochemistry.

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

Financing. The work is done in the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine (No. FGWG-2024-0015)

Correspondence author. Sufieva D.A., E-mail: dinobrione@gmail.com

Citation. Sufieva D.A., Fedorova E.A., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Peculiarities of psammoma bodies distribution in the human pineal gland: a new approach to determining the functional significance of pineal gland calcifications. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):107–116. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250411

Введение

Шишковидное тело (эпифиз мозга, *glandula pinealis*) – небольшой непарный нейроэндокринный орган, вырост крыши промежуточного мозга, расположенный в полости третьего желудочка. Форма и строение эпифиза варьируют у разных видов животных, а у человека наблюдаются значительные индивидуальные различия. Размер шишковидной железы человека составляет 6–15 мм в длину, 4–8 мм в ширину, 1,5–6 мм в толщину. Она окружена соединительнотканной капсулой, которая, внедряясь внутрь железы, формирует перегородки (трабекулы), разделяющие паренхиму на отдельные дольки (лобулы). Трабекулы заполнены коллагеновыми волокнами, содержат нервные проводники и многочисленные кровеносные сосуды [1–3]. Дольки плотно заполнены нейросекреторными клетками – пинеалоцитами, которые составляют основную клеточную популяцию эпифиза (около 90 % всех клеток [4].

Они синтезируют ряд гормонов, главным из которых признан мелатонин, повышенный выброс которого в кровеносное русло в ночное время синхронизирует функциональную активность всех органов соответственно световому режиму [5].

В эпифизе человека в паренхиме долек среди пинеалоцитов располагается небольшое число глиоподобных клеток, которые, несмотря на малочисленность, образуют плотное сплетение разнонаправленных волокон по всей толще шишковидного тела, особенно густо окружая кровеносные сосуды [6–9]. В паренхиме и трабекулах эпифиза человека также изредка встречаются микроглиальные клетки, макрофаги и тучные клетки [6, 10–13].

Помимо этого, во многих случаях в эпифизе наблюдаются псаммомные тельца, которые также называют кальцификатами, кальциевыми конкрементами, мозговым песком, или *corpora arenacea*. Они имеют разную величину и различную

форму (чаще шаровидную) и на гистологических срезах эпифиза выглядят иногда как концентрические пластинчатые структуры, а иногда имеют неправильную форму. Благодаря высокому содержанию кальция псаммомные тельца хорошо выявляются при рентгенографии, магнитно-резонансном исследовании и компьютерной томографии, причем они наблюдаются в шишковидном теле у подавляющего большинства исследуемых: по данным разных авторов и, в зависимости от использованной диагностической техники, они встречаются у 70–95 % взрослых [14–16]. Функциональное значение и механизмы формирования псаммомных телец пока не определены, причем отсутствуют и рациональные подходы к изучению этого вопроса. Учитывая эти факторы неизученности кальциевых конкрементов, нами проведено исследование особенностей расположения кальцификатов в эпифизе человека и их возможной взаимосвязи с другими структурными элементами шишковидной железы. С этой целью на гистологических препаратах изучена встречаемость кальцификатов в паренхиме, соединительнотканых трабекулах и капсуле эпифиза и, с использованием соответствующих иммуногистохимических реакций, исследовано взаиморасположение кальцификатов с астроглиальными клетками и их отростками, микроглиоцитами, тучными клетками, а также кровеносными сосудами и нервными волокнами в эпифизе человека.

Материал и методы

Исследовали образцы эпифиза человека обоих полов возрастом от 16 до 68 лет ($n = 12$), причина смерти которых не была связана с психическими или эндокринными заболеваниями. Материал получен из архива Отдела общей и

частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». На его архивацию и проведение исследования получены положительные заключения локального этического комитета ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (№ 58-9/1-684 от 11.12.2009 и № 2/22 от 06.04.2022). Образцы эпифиза человека фиксировали в смеси этанола и формалина или цинка, этанола и формалина и заливали в парафин по общепринятой методике. Изготавливали гистологические срезы толщиной 7 мкм с использованием ротационного микротомы Microm HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США) и наклеивали их на предметные стекла с адгезивным покрытием HistoBond+M (Paul Marienfeld GmbH & Co, Германия).

Срезы эпифиза человека исследовали с применением как классических гистологических окрасок, так и метода одномаркерной иммуногистохимии. Ткань эпифиза анализировали с использованием водного раствора анилинового синего (Биовитрум, Россия) и 0,5%-го водного раствора ядерного прочного красного (Nuclear Fast Red, Sigma-Aldrich, США). С помощью методов иммуногистохимии в эпифизе выявляли катехоламинергические нервные волокна, астроциты, микроглию, тучные клетки, кровеносные сосуды. Информация об использованных в работе первичных антителах представлена в табл. 1.

В качестве вторичных реагентов для выявления мышинных антител использовали Mach 2 Mouse HRP Polymer (Biocare Medical, США), для выявления кроличьих антител – Reveal Polyvalent HRP DAB Detection System (Spring Bioscience). Также применяли двухвалентные вторичные реагенты, которые обнаруживают как мышинные, так и кроличьи первичные антитела: Mach 2 Universal HRP Polymer (Biocare Medical) и Mouse and

Таблица 1. Характеристика использованных в работе первичных антител

Table 1. Characteristics of the primary antibodies used in the study

Выявляемый антиген	Характеристика антител	Производитель	Выявляемая структура
Тирозингидроксилаза	Кроличьи поликлональные	Abcam, Великобритания	Катехоламинергические структуры
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)		Agilent, США	GFAP-позитивные астроциты
Виментин	Мышиные моноклональные (клон SP-20)	Spring Bioscience, США	Виментин-позитивные астроциты, кровеносные сосуды
Іба-1	Кроличьи моноклональные (клон JM36-62)	HUABIO, Китай	Микроглия, макрофаги
TMEM119	Кроличьи поликлональные	Abcam	Микроглия
Триптаза тучных клеток человека	Мышиные моноклональные (клон AA1)	BioGenex, США	Тучные клетки
Фактор фон Виллебранда	Кроличьи поликлональные	Agilent	Кровеносные сосуды

Rabbit Specific HRP/DAB (ABC) Detection IHC kit (Abcam). Препараты подкрашивали квасцовым гематоксилином, водным раствором альцианового синего (BioVitrum, Россия) или 0,1%-м водным раствором астрового синего (Merck, США). Препараты анализировали с помощью микроскопа Leica DM750 (ФРГ), оснащенного фотокамерой ICC50 (Leica). Применяли программу обработки изображений LAS EZ (Leica). Размеры кальцификатов анализировали с помощью программы Fiji (<https://imagej.net/software/fiji/>) [17].

Результаты

Псаммомные тельца хорошо выявлялись на гистологических препаратах эпифиза человека после проведения иммуногистохимических реакций с последующей подкраской квасцовым гематоксилином, альциановым синим или астровым синим. Кальцификаты небольшого размера выглядели как округлые слоистые образования, а крупные, вследствие отсутствия этапа декальцинации при пробоподготовке материала, часто были подвержены повреждению на этапе микротомирования парафиновых блоков (их центральная или краевая часть может отсутствовать на препарате). Тем не менее псаммомные тельца имеют четко выраженные границы с прилегающей тканью (рисунок), что позволяет проанализировать их локализацию и взаимное расположение с клеточными элементами эпифиза.

Кальцификаты обнаружены во всех исследованных образцах шишковидной железы человека, что позволяет классифицировать их по локализации, размерам и степени кластеризации. Кальцификаты – это внеклеточные структуры, которые, как правило, располагались в центральной части железы, реже – на периферии. В большинстве случаев они локализовались в паренхиме долек среди пинеалоцитов (см. рисунок, б–д, ж–з), значительно реже – в соединительнотканых трабекулах (см. рисунок, е). Крайне редко конкременты были обнаружены в капсуле эпифиза (см. рисунок, а). Размеры кальцификатов могут варьировать в широких пределах. В эпифизе мозга человека они могут выглядеть как большое скопление мелких гранул («мозговой песок») (см. рисунок, в, головка стрелки). Мелкие кальцификаты имеют размеры от 5 до 20 мкм (см. рисунок, в, з), средние – 20–150 мкм (см. рисунок, а, в, ж), крупные – свыше 150 мкм (см. рисунок, б, г, д). Псаммомные тельца могут встречаться по одиночке (см. рисунок, б, з), располагаться небольшими группами из 2–3 кальцификатов (см. рисунок, б, г, д, ж), образовывать скопления из нескольких отдельных мелких или крупных кон-

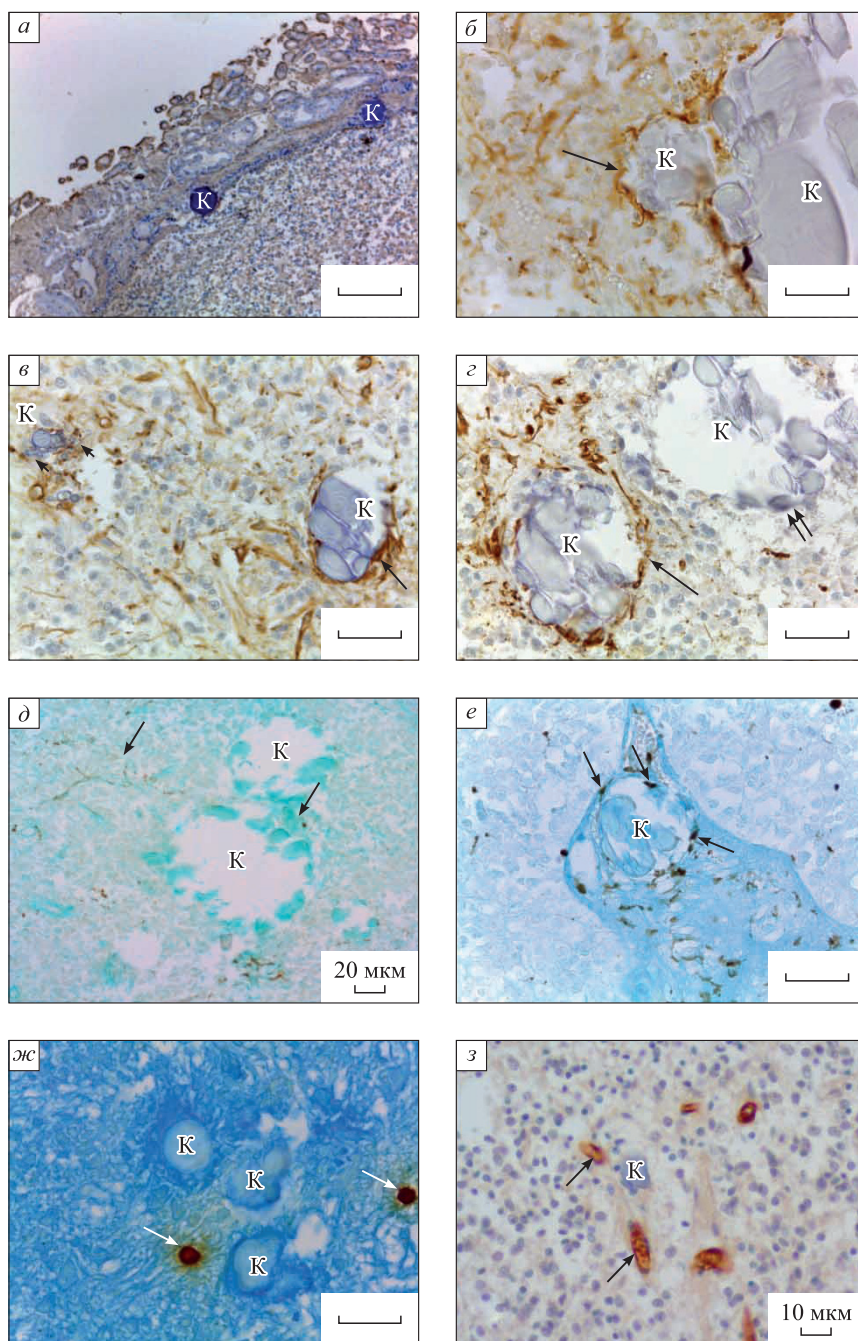
крементов либо формировать большие конгломераты из кальцификатов разных размеров.

Анализ взаимного расположения псаммомных телец и клеточных элементов шишковидной железы показал, что кальциевые конкременты в большинстве случаев окружены отростками астроцитоподобных клеток. Важно отметить, что GFAP-иммунореактивные астроцитоподобные клетки формировали изолирующую прослойку из своих отростков вокруг кальцификатов во всех исследованных случаях (см. рисунок, б), тогда как клетки, иммунопозитивные на виментин, который характерен для отдельной популяции астроглиальных клеток, формируют и окружают только часть кальцификатов (см. рисунок, в, г).

При исследовании микроглии в эпифизе человека установлено, что лишь отдельные Iba-1- или TMEM119-иммунореактивные клетки микроглии примыкают к псаммомным тельцам, вне зависимости от локализации или размеров самих кальцификатов (см. рисунок, е). Наблюдавшиеся микроглиальные клетки были как с короткими и толстыми отростками, так и рамифицированные (с многочисленными, хорошо развитыми отростками), что является морфологическим признаком активированной и покоящейся микроглии соответственно. Тучные клетки, которые локализуются в соединительнотканых трабекулах, в отдельных случаях были выявлены вблизи псаммомных телец (см. рисунок, ж). Однако такая ко-локализация была нерегулярной и встречалась редко. Среди обнаруженных тучных клеток редко встречались дегранулирующие мастоциты, что было бы свидетельством их активации.

Тонкие тирозингидроксилаза-иммунореактивные нервные проводники выявлялись в эпифизе человека как в трабекулах, так и в паренхиме среди пинеалоцитов (см. рисунок, д). Они редко были видны в плоскости среза на большом протяжении, по-видимому, вследствие сильной извилистости и разной направленности, и распределялись неравномерно: в одних зонах эпифиза встречались достаточно часто, в других – в значительно меньшем количестве. Изредка тирозингидроксилаза-иммунореактивные волокна наблюдались неподалеку от кальцификатов, но чаще были локализованы вдали от них. Не отмечено приуроченности расположения кальцификатов к кровеносным сосудам, они встречались вблизи них спорадически (см. рисунок, з).

Мы обратили внимание на встречаемость кальцификатов в зависимости от возраста, для чего поделили образцы на три возрастные группы (табл. 2). Следует подчеркнуть, что разброс количества кальциевых конкрементов был очень большим даже у лиц одной возрастной группы.



Кальцификаты и клеточные элементы шишковидной железы человека. Иммуногистохимическая реакция на GFAP (а, б), виментин (в, г), тирозингидроксилазу (д), Iba-1 (е), триптазу тучных клеток (жс), фактор фон Виллебранда (з). К – кальцификат; стрелка указывает на отростки астроцитоподобных клеток (б, в, г), нервные волокна (д), микроглию (е), тучные клетки (жс), кровеносные сосуды (з). Головка стрелки (в) указывает на скопление мелких отдельных гранул («мозговой песок»); двойная стрелка (г) – отсутствие вокруг кальцификата изолирующей прослойки из виментин-иммунореактивных волокон. Подкраска ядер квасцовым гематоксилином (а–г, з), альциановым синим (д, е), астровым синим (жс)

Calcifications and cellular elements of the human pineal gland. Immunohistochemical reaction for glial fibrillary acidic protein (а, б), vimentin (в, г), tyrosine hydroxylase (д), Iba-1 (е), mast cell tryptase (жс), von Willebrand factor (з). К – calcification; arrow points to processes of astrocyte-like cells (б, в, г), nerve fibers (д), microglia (е), mast cells (жс), or blood vessels (з). Arrowhead (в) points to accumulation of small individual granules («brain sand»); double arrow (г) – absence of insulating layer of vimentin-immunoreactive fibers around calcification. Nuclei are stained with alum hematoxylin (а–г, з), Alcian blue (д, е), or Astra blue (жс)

Таблица 2. Характеристика использованных в исследовании образцов эпифиза человека**Table 2.** Characteristics of human epiphysis samples used in the study

Возрастная группа	Возраст	Пол
16–20 лет	16	Мужской
	17	»
	19	»
	20	»
30–47 лет	30	»
	35	»
	41	»
	47	»
60 лет и старше	60	»
	61	»
	61	Женский
	68	Мужской

Тем не менее можно было заметить определенную тенденцию. В молодом возрасте (16–20 лет) обычно встречались единичные мелкие кальцификаты. У лиц среднего возраста (30–47 лет) конкременты наблюдались заметно чаще и преимущественно были мелкими и средних размеров. В возрасте старше 60 лет отмечалось большое количество кальцификатов разных размеров. Еще раз отметим, что данная тенденция основана на наблюдениях малого числа образцов, а потому носит предварительный характер.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости псаммальных телец в эпифизе взрослых людей: они выявлены во всех 7 исследованных образцах, что согласуется с данными других авторов [18]. Следует заметить, что гистологическое исследование аутопсийного материала, как правило, дает более высокий результат встречаемости кальциевых конкрементов в эпифизе – равный или близкий к 100 % [18], тогда как изучение кальциевых конкреций с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии или ядерно-магнитного резонанса дает заметно меньшие цифры, в некоторых случаях порядка 40–70 % [15, 19–25].

Как показали наши наблюдения, псаммальные тельца значительно варьируют по своим размерам, форме и количеству в каждом отдельно взятом образце эпифиза. В ряде исследований [16, 20, 22–25] продемонстрирован рост количества и размеров пинеальных конкрементов с возрастом с применением методов компьютерной томографии и анализа достаточно большой выборки

людей – 133 пациента возрастом 16–50 лет [20], 167 пациентов (возраст 0 – ≥70 лет) [22], 132 пациента (возраст 0–89 лет) [23], 1000 пациентов (возраст 1–96 лет) [24] и 1011 пациентов (возраст 0–93 года) [25]. Наши данные, несмотря на незначительную выборку, согласуются с литературными данными о связи возраста с образованием кальцификатов в эпифизе человека.

Основной задачей настоящего исследования было изучение особенностей внутриорганной локализации псаммальных телец в эпифизе человека. Как показали наши наблюдения, псаммальные тельца значительно варьируют по своим размерам, форме и количеству в каждом отдельно взятом образце эпифиза. Но во всех случаях они преимущественно локализованы в центральных отделах шишковидного тела среди пинеалоцитов, реже встречались в соединительнотканых трабекулах и еще реже (единичные кальцификаты) – в соединительнотканной оболочке эпифиза. Данные литературы расходятся по этому вопросу. В одних сообщениях говорится о распределении псаммальных телец, сходном с наблюдаемым нами [26, 27], но имеются сообщения и о противоположном характере локализации кальциевых конкреций – преимущественно по периферии и даже в соединительнотканной капсуле эпифиза [28]. Во многих исследованиях просто сообщается о наличии псаммальных телец как в центральной зоне, так и на периферии эпифиза человека [9, 29]. Наши наблюдения свидетельствуют о преобладающей локализации псаммальных телец в центральных частях эпифиза, в паренхиме среди пинеалоцитов. Это имеет существенное значение: учитывая, что подавляющее большинство кровеносных сосудов эпифиза человека находится в трабекулах [1, 2], преимущественное расположение кальциевых конкрементов в паренхиме, вне трабекул указывает на отсутствие приуроченности их локализации к кровеносным сосудам и, соответственно, делает маловероятным предположение об образовании и росте псаммальных телец в какой-либо связи с кровеносными сосудами. В то же время преимущественное расположение кальцификатов среди пинеалоцитов, продуцирующих мелатонин, свидетельствует о возможной функциональной связи конкрементов и пинеалоцитов, которая может выражаться как в том, что пинеалоциты имеют отношение к образованию кальцификатов, так и в том, что сформировавшиеся кальцификаты могут оказывать влияние на продуцирование гормона пинеалоцитами.

В настоящем исследовании впервые представлены данные о наличии в эпифизе человека тирозингидроксилаза-иммунореактивных (т.е. катехоламинергических) нервных проводников. Ра-

нее в эпифизе описаны катехоламинергические и пептидергические нервные волокна только у экспериментальных животных [30, 31]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что распределение тирозингидроксилаза-иммунореактивных нервных волокон в эпифизе человека в основном соответствует таковому у других млекопитающих. Применительно к цели нашей работы, полученные данные позволяют говорить об отсутствии ко-локализации катехоламинергических нервных волокон и псаммомных телец, что свидетельствует против возможной функциональной взаимосвязи этих структурных элементов.

В ходе данного исследования установлено, что большинство псаммомных телец в эпифизе человека окружены плотным слоем астроцитарных отростков. Такая «глиальная упаковка» кальциевых конкрементов эпифиза отмечалась и другими авторами, причем не только у человека [8, 29, 32], но и у некоторых животных [33, 34]. Ранее нами обнаружено в эпифизе человека два цитохимически различающихся типа астроцитоподобных глиоцитов: содержащие глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и содержащие виментин [1, 7]. В данной работе определено, что кальцификаты окружены, в первую очередь, отростками GFAP-иммунореактивных астроцитов и в меньшей мере – виментин-иммунореактивных. Эти наблюдения свидетельствуют о вероятной функциональной взаимосвязи псаммомных телец и астроглиальных (в первую очередь GFAP-иммунореактивных) клеток в эпифизе. Это могут быть, с учетом установленных функций астроцитов в головном мозге [35], функция изоляции конкрементов с возможной последующей эвакуацией или без нее, либо функция поддержания морфологической и функциональной целостности кальциевых конкреций, либо функция транспортировки каких-то элементов (например, кальцийсодержащих молекул) на другие структуры эпифиза (например, пинеалоциты), либо несколько из указанных или каких-то иных функций одновременно. Хотя значение ко-локализации псаммомных телец и астроглиоцитов еще предстоит выяснить, полученные нами данные свидетельствуют в пользу их функционального взаимодействия, независимо от того, какую именно функцию выполняют кальцификаты в эпифизе.

Не обнаружено какой-либо взаимосвязи в расположении псаммомных телец и микроглиальных клеток: как Iba-1-, так TMEM119-иммунореактивные клетки микроглии иногда встречались вблизи кальцификатов, но чаще наблюдались около кровеносных сосудов в трабекулах, где редко встречались кальциевые конкременты. Таковую же картину мы наблюдали в

предыдущем исследовании [10]. Кроме того, следует отметить, что во всех образцах эпифиза не обнаружено заметного количества активированной микроглии, что указывает на отсутствие воспаления в органе. Полученные результаты позволяют заключить, что, во-первых, нет оснований предполагать участие микроглиоцитов в образовании и росте псаммомных телец, и, во-вторых, псаммомные тельца не вызывают воспаления в эпифизе. Это важный факт, который свидетельствует о том, что псаммомные тельца в эпифизе являются не инородным, инфламмогенным телом, а закономерным продуктом функциональной активности шишковидной железы. Этот вывод находит свое подтверждение и в полученных данных о взаимном расположении кальцификатов и тучных клеток, которые, как и клетки микроглии, регулируют воспалительные процессы. Триптаза-иммунореактивные тучные клетки мы наблюдали во всех исследованных образцах, преимущественно в трабекулах около сосудов, тогда как псаммомные тельца, как уже упоминалось, располагаются преимущественно в паренхиме эпифиза, среди пинеалоцитов. Иногда тучные клетки встречались поблизости от псаммомных телец, однако такая их ко-локализация носила не постоянный, а случайный характер.

В этом наши наблюдения не совпадают с результатами S. Maslinski et al. [12], сообщавших, что кальциевые конкременты в эпифизе человека окружены мастоцитами, это позволило им предполагать участие мастоцитов в образовании псаммомных телец. Указанные авторы выявляли тучные клетки с помощью иммуногистохимической реакции на триптазу, так же как и в нашем исследовании, однако на представленных ими микрофотографиях в пинеальной паренхиме наблюдается явный переизбыток иммунной реакции на триптазу, которая окружает сплошным кольцом псаммомные тельца. Авторы называют такие наблюдения окрашенным «ореолом внеклеточной триптазы» вокруг кальцификатов, однако более вероятно, что они связаны с неспецифической иммуногистохимической реакцией. На наших препаратах отсутствовала подобная размытая по ткани неспецифическая иммуногистохимическая окраска на триптазу, которая выявлялась строго в цитоплазме или, в случае дегрануляции, непосредственно вблизи тучной клетки. Полученные нами результаты согласуются как с нашими предыдущими наблюдениями [6], так и с данными других авторов [13], которые также наблюдали тучные клетки преимущественно вокруг кровеносных сосудов в септах эпифиза человека, при отсутствии регулярной связи с кальциевыми конкрементами. Вследствие этого можно утверждать

дать, что предполагать участие макроцитов в образовании псаммальных телец в эпифизе человека нет оснований.

Заключение

Результаты настоящего морфологического исследования, полученные в соответствии с поставленной целью, можно суммировать следующим образом. Псаммальные тельца являются обычным, если не обязательным компонентом шишковидной железы человека. Они располагаются главным образом в центральной части эпифиза, в дольках среди пинеалцитов и значительно реже – в соединительнотканых трабекулах или капсуле. Преимущественная локализация псаммальных телец в дольках среди пинеалцитов свидетельствует как в пользу возможного участия последних в генезе кальциевых конкрементов, так и в пользу возможного обратного влияния псаммальных телец на гормон-синтезирующую функцию пинеалцитов. Псаммальные тельца плотно оплетены отростками астроцитоподобных клеток, большинство из которых содержат GFAP и значительно реже – виментин. Обязательное окружение кальциевых конкрементов отростками астроцитоподобных клеток указывает на вероятное участие этих клеток как в образовании псаммальных телец, так и в выполнении ими какой-либо функции в эпифизе человека.

Не обнаружено взаимосвязи между расположением кальциевых конкрементов и кровеносными сосудами, тирозингидроксилаза-иммунореактивными нервными волокнами, микроглиоцитами или тучными клетками, что делает маловероятным участие указанных структур в образовании кальцификатов. В эпифизе человека выявлено мало активированных микроглиоцитов и дегранирующих макроцитов. Наряду с отсутствием постоянной локальной ассоциации псаммальных телец с микроглией и тучными клетками это свидетельствует о том, что псаммальные тельца не вызывают воспалительной реакции в эпифизе человека. Полученные данные о тесной взаимосвязи кальциевых конкрементов с астроглиальными клетками и, возможно, пинеалцитами, дают основания предполагать участие преимущественно паренхиматозных, а не стромальных элементов в образовании кальциевых конкрементов, и указывают на то, что дальнейшие исследования структурного и функционального взаимодействия кальциевых конкрементов именно с астроглиальными клетками и пинеалцитами наиболее перспективны для выяснения механизмов образования псаммальных телец и понимания их функциональной значимости в шишковидном теле.

Список литературы / References

1. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Яковлев В.С., Григорьев И.П. Иммуногистохимическое исследование сосудов эпифиза человека. *Мед. акад. ж.* 2023;23(2):109–118. doi: 10.17816/MAJ352563
2. Sufieva D.A., Fedorova E.A., Yakovlev V.S., Grigorev I.P. Immunohistochemical study of human pineal vessels. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal*. 2023;23(2):109–118. [In Russian]. doi: 10.17816/MAJ352563
3. Duvernoy H.M., Parratte B., Tatu L., Vuillier F. The human pineal gland: relationships with surrounding structures and blood supply. *Neurol. Res.* 2000;22(8):747–790. doi: 10.1080/01616412.2000.11740753
4. Møller M., Baeres F.M. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res.* 2002;309(1):139–150. doi: 10.1007/s00441-002-0580-5
5. Coon S.L., Fu C., Hartley S.W., Holtzclaw L., Mays J.C., Kelly M.C., Kelley M.W., Mullikin J.C., Rath M.F., Savastano L.E., Klein D.C. Single cell sequencing of the pineal gland: the next chapter. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:590. doi: 10.3389/fendo.2019.00590
6. Stehle J.H., Saade A., Rawashdeh O., Ackermann K., Jilg A., Sebesteny T., Maronde E. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J. Pineal Res.* 2011;51(1):17–43. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00856.x
7. Григорьев И.П., Федорова Е.А., Суфиева Д.А., Коржевский Д.Э. Иммуногистохимическое исследование клеточной организации эпифиза человека. *Морфология*. 2020;158(4-5):19–26. doi: 10.34922/AE.2020.158.4.003
8. Grigorev I.P., Fedorova E.A., Sufieva D.A., Korzhhevskii D.E. Immunohistochemical studies of cell organization in the human epiphysis. *Morfologiya = Morphology*. 2021;51(4):546–552. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2020.158.4.003
9. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Яковлев В.С., Коржевский Д.Э., Григорьев И.П. GFAP- и виментин-иммунопозитивные структуры эпифиза человека. *Цитология*. 2023;65(2): 191–199. doi: 10.31857/S0041377123020104
10. Sufieva D.A., Fedorova E.A., Yakovlev V.S., Korzhhevskii D.E., Grigorev I.P. GFAP- and vimentin-immunopositive structures in human pineal gland. *Cell and Tissue Biology*. 2023;17(4):406–413. doi: 10.1134/S1990519X23040120
11. Alcolado J.C., Moore I.E., Weller R.O. Calcification in the human choroid plexus, meningiomas and pineal gland. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1986;12(3):235–250. doi: 10.1111/j.1365-2990.1986.tb00137.x
12. Bukreeva I., Junemann O., Cedola A., Brun F., Longo E., Tromba G., Wilde F., Chukalina M.V., Kri-

- vonosov Y.S., Dyachkova I.G., ... Asadchikov V.E. Micromorphology of pineal gland calcification in age-related neurodegenerative diseases. *Med. Phys.* 2023;50(3):1601–1613. doi: 10.1002/mp.16080
10. Суфиева Д.А., Федорова Е.А., Яковлев В.С., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Микроглия и макрофаги в шишковидной железе человека. *Рос. мед. ж.* 2024;30(5):442–450. doi: 10.17816/med-jrf634587
- Sufieva D., Fedorova E.A., Yakovlev V.S., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Microglia and macrophages in human pineal gland. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2024;30(5):442–450. [In Russian].
11. Федорова Е.А., Суфиева Д.А., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тучные клетки эпифиза человека. *Успехи геронтол.* 2018;31(4):484–489.
- Fedorova E.A., Sufieva D.A., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Mast cells of the human pineal gland. *Advances in Gerontology.* 2019;9(1):62–66. doi: 10.1134/S2079057019010053
12. Maslinska D., Laure-Kamionowska M., Derogowski K., Maslinski S. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland. *Folia Neuro-pathol.* 2010;48(4):276–282.
13. Pollice L., Colonna M., Losacco T., Barbera V. Histological changes of the human pineal gland with regard to age variations and with particular reference to mast cell component behaviour. *Ric. Clin. Lab.* 1974;4(1-4):892–913. doi: 10.1007/BF03055088
14. Bhatt B.P. Evaluation of intracranial physiological calcifications in computed tomography. *Radiography Open.* 2023;9(1):50–59. doi: 10.7577/radopen.5205
15. Daghighi M.H., Rezaei V., Zarritan S., Pourfathi H. Intracranial physiological calcifications in adults on computed tomography in Tabriz, Iran. *Folia Morph. (Warsz).* 2007;66(2):115–119.
16. Jotania B.M., Patel S.V., Patel S.M., Patel P., Patel S.M., Singhal R. Study of age related calcifications in pineal gland, choroid plexus and falx cerebri based on cranio-cerebral computed tomograms. *Int. J. Res. Med.* 2014;3(3):1–7.
17. Schindelin J., Arganda-Carreras I., Frise E., Kaynig V., Longair M., Pietzsch T., Preibisch S., Rueden C., Saalfeld S., Schmid B., ... Cardona A. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods.* 2012;9(7):676–682. doi: 10.1038/nmeth.2019
18. Wurtman R.J., Axelrod J., Barchas J.D. Age and enzyme activity in the human pineal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964;24:299–301. doi: 10.1210/jcem-24-3-299
19. Süzen M., Dilaver E., Uckan S. Evaluation of prevalence and dimension of pineal gland calcification by cone-beam computed tomography (CBCT). *Cumhuriyet Dent. J.* 2022;25(3):258–262. doi: 10.7126/cumudj.1111722
20. Bersani G., Garavini A., Taddei I., Tanfani G., Nordio M., Pancheri P. Computed tomography study of pineal calcification in schizophrenia. *Eur. Psychiatry.* 1999;14(3):163–166. doi: 10.1016/S0924-9338(99)80735-4
21. Matsuoka T., Oya N., Imai A., Sun W., Kitabayashi Y., Akazawa K., Yamada K., Ikeda K., Matoba S., Narumoto J. Intracranial calcifications associated with factors related and unrelated to atherosclerosis in older people: A community dwelling cohort study. *Heliyon.* 2024;10(9):e30011. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30011
22. Beker-Acay M., Turamanlar O., Horata E., Unlu E., Fidan N., Oruc S. Assessment of pineal gland volume and calcification in healthy subjects: Is it related to aging? *J. Belg. Soc. Radiol.* 2016;100(1):13. doi: 10.5334/jbr-btr.892
23. Uduma F.U., Fokam P., Okere P.C.N., Motah M. Incidence of physiological pineal gland and choroid plexus calcifications in craniocerebral computed tomograms in Douala, Cameroon. *Glob. J. Med. Res.* 2011;11:5–11.
24. Serindere M., Polat G. Intracranial physiological calcifications: A computed tomography study. *Imaging.* 2023;15(2):23–30. doi: 10.1556/1647.2023.00114
25. Kiraz M. The relationship with age and gender of intracranial physiological calcifications: a study from Corum, Turkey. *Ann. Med. Res.* 2021;28(9):1775–1780. doi: 10.5455/annalsmedres.2020.10.1022
26. Fan K.J. Pineal calcification among black patients. *J. Natl. Med. Assoc.* 1983;75(8):765–769.
27. Pal B., Ghosal A.K., Minj A.P., Ghosh R.K. Comparative histomorphological study of the pineal gland in human and fowl. *Al Ameen J. Med. Sci.* 2013;6(1):80–84.
28. Юнеман О.А. Морфологическая организация эпифиза и сосудистого сплетения III желудочка головного мозга человека. *Морфол. ведомости.* 2012;(3):97–100.
- Yuneman O.A. Morphological organization of pineal gland and third ventricle choroid plexus of human brain. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter.* 2012;(3):97–100. [In Russian].
29. Koshy S., Vettivel S.K. Varying appearances of calcification in human pineal gland: a light microscopic study. *J. Anat. Soc. India.* 2001;50(1):17–18.
30. Kado M., Yoshida A., Hira Y., Sakai Y., Matsushima S. Light and electron microscopic immunocytochemical study on the innervation of the pineal gland of the tree shrew (*Tupaia glis*), with special reference to peptidergic synaptic junctions with pinealocytes. *Brain Res.* 1999;842(2):359–375. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01856-9
31. Nowicki M., Wojtkiewicz J., Seremak B., Sulik M., Ostaszewski J., Lewczuk B., Majewski M., Przybylska-Gornowicz B. Specific distribution pattern of nerve fibers containing catecholamine-synthesizing enzymes, neuropeptide Y (NPY) and C-terminal flank-

ing peptide of NPY (CPON) in the pineal gland of the chinchilla (*Chinchilla laniger*) – an immunohistochemical study. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2003;41(4):193–200.

32. Scharenberg, K., Liss, L. The histologic structure of the human pineal body. *Prog. Brain Res.* 1965;10:193–217. doi: 10.1016/s0079-6123(08)63452-4

33. Cozzi B. Cell types in the pineal gland of the horse: an ultrastructural and immunocytochemical

study. *Anat. Rec.* 1986;216(2):165–174. doi: 10.1002/ar.1092160208

34. Milin J. Stress-reactive response of the gerbil pineal gland: concretion genesis. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1998;110(3):237–251. doi: 10.1006/gcen.1998.7069

35. Butt A., Verkhatsky A. Neuroglia: realising their true potential. *Brain Neurosci. Adv.* 2018;2:2398212818817495. doi: 10.1177/2398212818817495

Информация об авторах:

Суфиева Дина Азатовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0048-2981, e-mail: dinobrione@gmail.com

Федорова Елена Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0190-885X, e-mail: el-fedorova2014@ya.ru

Григорьев Игорь Павлович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-3535-7638, e-mail: ipg-iem@yandex.ru

Коржевский Дмитрий Эдуардович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2456-8165, e-mail: dek2@yandex.ru

Information about the authors:

Dina A. Sufieva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0048-2981, e-mail: dinobrione@gmail.com

Elena A. Fedorova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0190-885X, e-mail: el-fedorova2014@ya.ru

Igor P. Grigorev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3535-7638, e-mail: ipg-iem@yandex.ru

Dmitrii E. Korzhevskii, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2456-8165, e-mail: dek2@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.01.2025

После доработки 18.03.2025

Принята к публикации 06.06.2025

Received 29.01.2025

Revision received 18.03.2025

Accepted 06.06.2025

Лекарственно-индуцированные изменения гематологических показателей крыс на модели противотуберкулезной терапии

В.В. Баранова, Д.С. Вайленко, Т.П. Тананакина

*Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки Минздрава России
291045, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, 1г*

Резюме

Моделью вынужденной полипрагмазии при исследованиях лекарственно-индуцированных изменений показателей крови может служить комбинированное лечение для больных туберкулезом в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. На фоне противотуберкулезной терапии у пациентов появляются негативные сдвиги гематологических показателей, свидетельствующие о нежелательных эффектах противотуберкулезных препаратов (ПТП). Достаточно трудно разделить миелосупрессивное действие специфического воспалительного процесса (туберкулеза) и изолированно химиотерапии. Известно гематотоксическое действие отдельных ПТП, но недостаточно изучено, как может отразиться взаимодействие комбинации препаратов на выраженности лекарственно-индуцированных нежелательных явлений. Цель работы – проанализировать лекарственно-индуцированное влияние стандартной двухмесячной комбинированной противотуберкулезной терапии на гематологические показатели крыс при исключении факторов специфического заболевания и определить ранние критерии лабораторных изменений. **Материал и методы.** Материалом исследования была сыворотка крови крыс, в которой определяли уровень железа, концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците) после двухмесячной комбинированной противотуберкулезной терапии лекарственно-чувствительного (основной, I ряд ПТП) – опытная группа 1 (ОГ₁) и мультирезистентного туберкулеза (резервный, II ряд ПТП) – опытная группа 2 (ОГ₂) в сравнении с группой контроля (КГ). **Результаты и их обсуждение.** В процессе эксперимента в ОГ₁ при стандартном двухмесячном приеме ПТП статистически значимых гематологических изменений в крови крыс не выявлено. При комбинированной ПТП у здоровых животных ОГ₂ через 60 дней обнаружено снижение относительно КГ уровня гемоглобина на 38,2 % ($p < 0,001$), среднего объема эритроцитов на 32,1 % ($p < 0,001$) и среднего содержания гемоглобина в одном эритроците на 25,2 % ($p < 0,001$), что может служить ранним критерием диагностики развития нежелательных гематотоксических явлений ПТП и нуждается в дальнейшем изучении с целью определения оптимального режима приема этих препаратов.

Ключевые слова: гематологические нежелательные явления, экспериментальная модель, комбинированная противотуберкулезная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Вайленко Д.С., e-mail: daryavailenko@mail.ru

Для цитирования. Баранова В.В., Вайленко Д.С., Тананакина Т.П. Лекарственно-индуцированные изменения гематологических показателей крыс на модели противотуберкулезной терапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):117–123. doi: 10.18699/SSMJ20250412

Drug-induced hematological changes in rats after anti-tuberculosis therapy

V.V. Baranova, D.S. Vailenko, T.P. Tananakina

*Saint Luka Lugansk State Medical University of Minzdrav of Russia
291045, Lugansk, 50-letiya oborony Luganska qtr., 1g*

Abstract

A model of induced polypharmacy in studies of drug-induced changes in blood parameters can be represented by the combined treatment of tuberculosis patients in accordance with current clinical guidelines. Against the background of anti-tuberculosis therapy (ATT), patients experience negative changes in hematological parameters, indicating

undesirable effects of anti-tuberculosis drugs (ATD). It is quite difficult to distinguish between the myelosuppressive effect of the specific inflammatory process (tuberculosis) and that of chemotherapy alone. The hematotoxic effect of individual ATDs is known, but how the interaction of a combination of drugs can affect the severity of drug-induced adverse events has not been sufficiently studied. The aim of the study was to analyze the drug-induced effects of standard two-month combined anti-tuberculosis therapy on the hematological parameters of rats, excluding the factors of a specific disease, and to determine early laboratory criteria for detecting changes. **Material and methods.** The study material was rat blood serum, in which the following parameters were assessed: iron level, hemoglobin concentration, red blood cell, white blood cell, platelet count and erythrocyte indices (mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin) after two months of combined ATT. Experimental group I (EGI) received first-line ATDs for drug-sensitive tuberculosis, while experimental group II (EGII) received second-line (reserve) ATDs for multidrug-resistant tuberculosis. The results were compared with a control group (CG). **Results and discussion.** During the experiment, no statistically significant hematological changes were found in the blood of rats in EGI after standard two-month ATT. In contrast, in EGII, after 60 days of second-line ATD combination therapy, a significant decrease in hemoglobin level (by 38.2 %, $p < 0.001$), mean corpuscular volume (by 32.1 %, $p < 0.001$), and mean corpuscular hemoglobin (by 25.2 %, $p < 0.001$) was observed. These findings may serve as early diagnostic criteria for the development of adverse hematotoxic effects of ATDs and require further study to determine the optimal drug administration regimen.

Key words: hematological adverse events, experimental model, combined anti-tuberculosis therapy.

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

Correspondence author. Vailenko D.S., e-mail: daryavailenko@mail.ru

Citation. Baranova V.V., Vailenko D.S., Tananakina T.P. Drug-induced hematological changes in rats after anti-tuberculosis therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):117–123. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250412

Введение

В клинической медицине при внедрении новых лекарственных средств ключевым этапом исследований, особенно на этапе доклинических испытаний, является их комплексная оценка на лабораторных животных. Объективным критерием изучения влияния на организм становится анализ изменений лабораторных показателей крови [1]. В настоящее время все чаще перед исследователями стоит задача оценить воздействие не одного препарата, а возможные нежелательные явления комплексного лечения, согласно действующим клиническим рекомендациям. При этом необходимо учитывать не только уже известные реакции органов и систем на лекарственное средство, а возможное взаимодействие препаратов между собой и их влияние на органы и системы органов пациента. Их сочетание на уровне фармакодинамических реакций может быть различным (синергизм, антагонизм, синергоантагонизм) [2]. В настоящее время комбинированное лечение строго регламентировано для больных туберкулезом, что может служить моделью вынужденной полипрагмазии при исследованиях и способом выработки алгоритма раннего определения лекарственно-обусловленных изменений до формирования тяжелых клинических проявлений нежелательных явлений терапии.

По данным экспертов ВОЗ, показатели эффективности лечения туберкулеза в 2023 г. в мире улучшились и достигли 88 % для людей, получа-

ющих лечение в связи с лекарственно-чувствительным туберкулезом и лишь в 63 % случаев были излечены пациенты с мультирезистентным туберкулезом [3]. Проблема повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам (ПТП) продолжает быть актуальной, в особенности при увеличении числа лиц с микобактериями туберкулеза, устойчивыми к препаратам первого и второго ряда [4, 5]. Дальнейшее повышение эффективности лечения остается приоритетной задачей в борьбе с туберкулезом в мире. Длительность противотуберкулезной терапии 6–18 месяцев, назначение 4–6 ПТП (принцип комбинированности режима химиотерапии) является вариантом вынужденной полипрагмазии. Фармакологическое взаимодействие ПТП в режиме лечения туберкулеза могут служить дополнительным фактором развития нежелательных явлений терапии.

Как указывает ряд авторов, у большинства пациентов с активным туберкулезом регистрируются отклонения параметров клинического анализа крови от физиологических норм. Эти изменения зависят от тяжести течения и распространенности специфического туберкулезного процесса, выраженности интоксикационного синдрома, от фоновых коморбидных заболеваний в каждом конкретном случае и возможностей иммунной системы [6–8]. В процессе лечения и улучшении состояния пациента, как правило, к норме воз-

вращаются и показатели крови. На этом фоне при появлении нежелательных эффектов противотуберкулезной терапии на организм больного могут быть выявлены изменения, указывающие на лекарственно-индуцированные гематотоксические реакции, которые могут возникать как в единичных случаях (1,2 %), так и в значимо важных – практически у каждого пятого больного, принимающего противотуберкулезную терапию (до 22,8 %). При этом описываются разнонаправленные токсические проявления миелосупрессии ПТП, затрагивающие практически все звенья кроветворения, либо приводящие к сокращению сроков жизнедеятельности клеток крови [9–11].

Этиологические факторы и механизмы лекарственно-индуцированных гематологических нарушений различны и могут охватывать практически весь спектр заболеваний крови, затрагивая эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, свертывающую и противосвертывающую системы. Этот широкий спектр гематологических синдромов обусловлен различными механизмами, включая иммунные эффекты и прямое подавление кроветворения в результате фармакологического воздействия лекарственных средств, которые могут вызывать идиосинкразические реакции, нарушение всасывания, нарушение метаболизма железа и гемолиз у пациентов с дефицитом ферментов в эритроцитах. Идиосинкразические реакции, проявляющиеся угнетением одного или всех трех клеточных ростков крови (лейкоцитарного, эритроцитарного и тромбоцитарного), а также системы свертывания крови, могут быть вызваны любым из ПТП [12, 13]. Изучены гематологические нарушения, к которым приводит назначение отдельных ПТП, но пациент вынужден принимать комбинированную терапию. Влияние препаратов на выраженность лекарственно-индуцированных проявлений изучено мало. Кроме того, трудно разделить миелосупрессивное действие специфического воспалительного процесса и химиотерапии.

Целью работы было установить лекарственно-индуцированное влияние стандартной комбинированной ПТП на гематологические показатели крыс при исключении факторов специфического заболевания, влияющих на показатели крови, и определить ранние критерии лабораторных изменений.

Материал и методы

Исследование проводилось на самцах белых беспородных крыс массой 250–260 г. Сформированы экспериментальные группы по 10 животных, получавших комбинацию ПТП в соответствии с

клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» [9], регламентирующими назначение комбинации ПТП при лекарственно-чувствительном (I ряд ПТП – основной) и мультирезистентном туберкулезе (II ряд ПТП – резервный) на протяжении 60 дней. Разовая доза для крысы массой 250 ± 10 г рассчитывалась в соответствии с руководством по проведению экспериментальных исследований [7]. Животные опытной группы 1 (ОГ₁) получали ПТП I ряда: изониазид (14 мг), рифампицин (28 мг), этамбутол (56 мг) и пиразинамид (70 мг); группы 2 (ОГ₂) – ПТП II ряда: левофлоксацин (42 мг), бедаквилин (по схеме: 2 недели ежедневно (16 мг), затем 3 раза в неделю (8 мг), линезолид (24 мг), циклосерин (42 мг), протионамид (42 мг) и канамицин (48 мг). Животные контрольной (интактной) группы (КГ₀) – это группа исходного контроля, забой которой состоялся в начале эксперимента и (КГ₂) крысы, не получавшие противотуберкулезных препаратов и содержащиеся 60 дней в тех же условиях, что и животные экспериментальных групп.

Материалом исследования была кровь, отобранная из бедренной вены лабораторных животных. Определение клеточного состава крови проводилось на гематологическом автоматическом анализаторе BC-3600 (Mindray, КНР). При проведении исследования определяли количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, рассчитывали эритроцитарные индексы: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH). Содержание железа определяли с применением коммерческого диагностического набора фирмы Mindray. Все гематологические параметры изучались через 60 дней при формировании варианта хронической интоксикации лекарственными средствами в комбинации с целью оценить токсическое влияние модели противотуберкулезной терапии на органы и системы организма экспериментальных животных без медикаментозной коррекции нежелательных явлений терапии и исключения других факторов воздействия (инфекционных заболеваний или токсического действия каких-либо других веществ).

Анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и Microsoft Office Excel. Характер типа распределения количественных данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, не имеющие нормального распределения, описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха ([Q1; Q3]), сравнение между группами выполняли с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение

Контрольная группа животных (КГ₂), находясь в тех же условиях вивария, что и крысы экспериментальных групп, не получала противотуберкулезные препараты, и изменения в показателях крови могли быть обусловлены только физиологическими колебаниями в процессе роста и жизнедеятельности животного. При сравнении клинических данных крови, характеризующих количественный состав клеток (число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина и железа крови) не выявлено статистически значимых отличий между группой исходного контроля (КГ₀) и группой контроля на 60-й день эксперимента (КГ₂). Также не различались качественные показатели, характеризующие физиологические свойства эритроцитов (MCV и MCH), которые могут служить маркерами токсического влияния лекарственных препаратов на клетки крови при развитии нежелательных гематологических явлений.

У животных, получавших ПТП I ряда, в конце второго месяца проводимого эксперимента не выявлено статистически значимых отличий числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, уровня гемоглобина и сывороточного железа от величин соответствующих показателей группы контроля того же срока (табл. 1). Анализ данных гематологических показателей опытной группы 2 (ОГ₂), животные которой получали комбинацию ПТП резервного ряда, показал, что количество лейкоцитов крови на протяжении всего исследования статистически не изменялось. На этом фоне через 60 дней зарегистрировано уменьшение эритроци-

тарных индексов, характеризующих изменение физиологических свойств эритроцитов (MCV, MCH), а также уровня гемоглобина (см. табл. 1).

Предполагается различный патогенез анемии, связанной с туберкулезом, но большинство исследований показали, что ее причиной является подавление эритропоэза воспалительными медиаторами, которое приводит к развитию анемии хронического заболевания. В таких случаях наличие интоксикационного синдрома, распространенность туберкулезного процесса обуславливают тяжесть ее проявления и требует, в первую очередь, адекватной терапии, что может привести к нормализации гематологических показателей [13]. В настоящее время регистрируется высокая доля лиц, у которых после завершения интенсивной фазы лечения туберкулеза снижаются уровень гемоглобина и гематокрит, что указывает на патогенетическую связь лекарственно-индуцированной анемии и туберкулеза. Патогенетические причины гематологических нежелательных явлений исследователями установлены для отдельных ПТП (табл. 2); практически все ПТП могут вызывать различные гематологические нарушения, затрагивающие эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, приводить к лекарственно-обусловленным патологическим синдромам, включающим гемолитическую анемию, аплазию эритроцитов, сидеробластную анемию, мегалобластную анемию, полицитемию, апластическую анемию, лейкоцитоз [12].

Длительное применение комбинации ПТП повышает риск возникновения побочных реакций и усиливает их токсичность. При анализе данных, полученных в эксперименте, нашей за-

Таблица 1. Показатели крови у крыс на 60-е сутки эксперимента

Table 1. Blood parameters in rats on the 60th day of the experiment

Показатель	КГ ₂ (n = 10)	ОГ ₁ (n = 10)	ОГ ₂ (n = 10)	p
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	8,87 [8,37; 9,15]	8,12 [7,60; 8,90]	8,63 [8,40; 9,02]	p ₁ = 0,343 p ₂ = 0,450
Концентрация гемоглобина, г/л	136,0 [127; 142]	128,0 [121; 132]	84,0 [79; 90]	p ₁ = 0,343 p ₂ < 0,001
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	5,9 [5,6; 6]	5,4 [4,9; 5,8]	5,8 [5,4; 5,9]	p ₁ = 0,505 p ₂ = 0,678
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ кл/л	773,0 [683; 882]	739,0 [655; 803]	740,0 [672; 810]	p ₁ = 0,752 p ₂ = 0,416
MCV, фл	60,4 [58,8; 61,7]	60,2 [58,5; 61,3]	40,9 [38,8; 42,3]	p ₁ = 0,752 p ₂ < 0,001
MCH, пг	23,3 [20,7; 24,9]	23,0 [22,4; 24,4]	17,8 [20,5; 26,3]	p ₁ = 0,752 p ₂ < 0,001
Концентрация железа, мкмоль/л	49,0 [44,13; 54,4]	49,40 [45,40; 55,43]	47,65 [43,20; 51,76]	p ₁ = 0,302 p ₂ = 0,901

Примечание. Значимость различий показателей: p₁ – при сравнении КГ₂ и ОГ₁, p₂ – при сравнении КГ₂ и ОГ₂.

Таблица 2. Гематологические изменения при приеме ПТП

Table 2. Drug-induced hematological changes after anti-tuberculosis therapy

Противотуберкулезный препарат	Характер гематологических изменения	Патогенетический механизм развития гематологических изменений
Изониазид	Мегалобластная анемия Гемолитическая анемия Тромбоцитопения Эозинофилия	Снижение абсорбции фолатов и витамина В ₁₂ . Абсорбция ПТП на эритроците с образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Клеточно-опосредованные иммунные реакции
Рифампицин	Гемолитическая анемия Тромбоцитопения Эозинофилия	Абсорбция ПТП на эритроците с образованием ЦИК. Клеточно-опосредованные иммунные реакции
Пиразинамид	Тромбоцитопения Эозинофилия	
Этамбутол	Гемолитическая анемия	
Левифлоксацин	Тромбоцитопения Эозинофилия	
Линезолид	Тромбоцитопения Эозинофилия	Клеточно-опосредованные иммунные реакции
Циклосерин	Мегалобластная анемия	Снижение абсорбции фолатов и витамина В ₁₂
Протионамид	Тромбоцитопения Эозинофилия	Образование цитотоксических антител
Канамицин	Гемолитическая анемия Тромбоцитопения Эозинофилия	Абсорбция ПТП на эритроците с образованием ЦИК. Клеточно-опосредованные иммунные реакции

дачей было установить ранние изменения в крови экспериментальных животных до регистрации тяжелой формы анемии. Так, при приеме комбинации ПТП I ряда наблюдалась тенденция снижения уровня гемоглобина крови крыс и эритроцитарных индексов MCV и MCH. Данный факт может указывать на то, что в случае регистрации анемического синдрома у больного в первые два месяца лечения ПТП ведущим патогенетическим механизмом является специфический процесс – туберкулез – и изменения больше соответствуют варианту анемии хронического заболевания. Комбинация ПТП при лечении приводит к развитию нежелательных гематотоксических явлений в более поздние сроки – ко второму месяцу терапии, что является патогенетически времязависимым эффектом.

Наиболее информативным гематологическим показателем токсичности комбинированной противотуберкулезной терапии резервного (II) ряда ПТП в нашем исследовании оказалось снижение уровня гемоглобина крови крыс и эритроцитарных индексов MCV и MCH (см. табл. 2). Факт большей токсичности комбинации препаратов II ряда требует дальнейшего изучения с целью раз-

работки мер более безопасного режима приема ПТП при предложенной комбинации препаратов, изучение их возможного фармакологического взаимодействия и патогенетически обусловленных побочных реакций на организм пациента.

Заключение

При анализе лекарственно-индуцированных изменений гематологических показателей крыс в эксперименте на протяжении двухмесячной стандартной комбинированной противотуберкулезной терапии основного ряда изменений не выявлено. При комбинировании ПТП резервного ряда у здоровых животных через два месяца терапии обнаружено статистически значимое снижение уровня гемоглобина и значений эритроцитарных индексов (MCV и MCH). Выявленные изменения могут быть ранним критерием диагностики развития нежелательных гематотоксических явлений противотуберкулезной комбинированной терапии и нуждаются в дальнейшем изучении и определении безопасного режима приема комбинации ПТП.

Список литературы

1. Волошан О.А., Горшков Д.А., Петрова О.В., Иванов П.А., Никулина Д.М. Определение показателей крови лабораторных крыс с формированием регионального протокола для экспериментальных исследований. *Астрах. мед. ж.* 2023;(2):47–54. doi: 10.29039/1992-6499-2023-2-47-54
2. Ловцова Л.В., Сорокина Ю.А., Барсук А.Л., Борисов В.И., Коньшклина Т.М., Руина О.В., Халикова Д.М., Занозина О.В. Взаимодействие лекарственных средств в клинической практике. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2020. 140 с. doi: 10.21145/978-5-906125-81-1_2020
3. WHO Global tuberculosis report 2023: Top findings and messages. Available at: clck.ru/3MUeUs
4. Яблонский П.К., Старшинова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Чужов А.Л., Алексеев Д.Ю., Павлова М.В. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2022;15(2):67–75. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75
5. Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(1):19. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7
6. Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.* 2021;23(1):27–42 doi: 10.36488/ctmac.2021.1.27-42
7. Иванова Д.А. Гематологические осложнения противотуберкулезной химиотерапии. *Туберкулез и соц. значимые заболевл.* 2014;(4):56–65.
8. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких.* 2017;95(6):22–29. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29
9. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации РФ 2024. Режим доступа: clck.ru/3MUfcb
10. Гуляева Н.А., Иванова О.Н., Лугинова Е.Ф., Гурьева О.И., Золотарева Н.А., Андреева С.К. Случай гемотоксической побочной реакции на фоне противотуберкулезной химиотерапии. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2018;(6):27.
11. Balepur S.S., Schlossberg D. Hematologic complications of tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* 2016;4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0004-2016
12. Enoh J.E., Thumamo Pokam B.D., Eyo A.A.O., Okafor I.M., Nguedia J.C.A., Fominyam B.T., Ngowe M.N. Drug induced hematological disorders in patients on antituberculosis drugs in the South West Region of Cameroon. *Eur. J. Pharm. Med. Res.* 2017;4(1):155–161.
13. Kassa E., Enawgaw B., Gelaw A., Gelaw B. Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematol.* 2016;16:1–11. doi: 10.1186/s12878-015-0037-1

References

1. Voloshan O.A., Gorshkov D.A., Petrova O.V., Ivanov P.A., Nikulina D.M. Determination of blood parameters of laboratory rats with the formation of a regional protocol for experimental studies. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2023;(2):47–54. [In Russian]. doi: 10.29039/1992-6499-2023-2-47-54
2. Lovtsova L.V., Sorokina Yu.A., Barsuk A.L., Borisov V.I., Konyshkina T.M., Ruina O.V., Khalikova D.M., Zanozina O.V. Drug interactions in clinical practice. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzhye, 2020. 140 p. [In Russian]. doi: 10.21145/978-5-906125-81-1_2020
3. WHO Global tuberculosis report 2023: Top findings and messages. Available at: clck.ru/3MUeUs
4. Yablonskiy P.K., Starshinova A.A., Nazarenko M.M., Belyaeva E.N., Chuzhov A.L., Alekseev D.Yu., Pavlova M.V. Increasing the efficiency of patients with pulmonary tuberculosis treatment with the use of new therapy regimens. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2022;15(2):67–75. [In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75
5. Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(1):19. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7
6. Ruzanov D.Yu., Skryagina E.M., Buynevich I.V., Goponyako S.V., Balasanyants G.S., Khimova E.S. New regimens and new medications in the treatment of tuberculosis: keeping step? *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;23(1):27–42. [In Russian]. doi: 10.36488/ctmac.2021.1.27-42
7. Ivanova D.A. Hematological complications of anti-tuberculosis chemotherapy. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimyye zabolevaniya = Tuberculosis and Socially Significant Diseases.* 2014;(4):56–65. [In Russian].
8. Ivanova D.A., Borisov S.E. The spectrum and risk factors of undesirable side effects in the treatment of newly diagnosed tuberculosis patients. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2017;95(6):22–29. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-22-29
9. Tuberculosis in adults. Clinical recommendations. 2024. Available at: clck.ru/3MUfcb [In Russian].
10. Guliaeva N.A., Ivanova O.N., Luginova E.F., Gureva O.I., Zolotareva N.A., Andreeva S.K. The case of hematological adverse reactions on the background of tuberculosis treatment. *Sovremennye problemy nauki i obrazo-*

vaniya = *Modern Problems of Science and Education*. 2018;6:27. [In Russian].

11. Balepur S.S., Schlossberg D. Hematologic complications of tuberculosis. *Microbiol. Spectr.* 2016;4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0004-2016

12. Enoh J.E., Thumamo Pokam B.D., Eyo A.A.O., Okafor I.M., Nguedia J.C.A., Fominyam B.T., Ngowe M.N. Drug induced hematological disorders

in patients on antituberculosis drugs in the South West Region of Cameroon. *Eur. J. Pharm. Med. Res.* 2017;4(1):155–161.

13. Kassa E., Enawgaw B., Gelaw A., Gelaw B. Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematol.* 2016;16:1–11. doi: 10.1186/s12878-015-0037-1

Сведения об авторах:

Баранова Виктория Вячеславовна, к.м.н., ORCID: 0009-0006-6153-7946, e-mail: vbaranova2021@mail.ru

Вайленко Дарья Сергеевна, ORCID: 0009-0006-6013-4299, e-mail: daryavailencko@mail.ru

Тананакина Татьяна Павловна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0978-6009, e-mail: tanaislg@mail.ru

Information about the authors:

Viktoriya V. Baranova, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0006-6153-7946, e-mail: vbaranova2021@mail.ru

Daria S. Vailenko, ORCID: 0009-0006-6013-4299, e-mail: daryavailencko@mail.ru

Tatyana P. Tananakina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0978-6009, e-mail: tanaislg@mail.ru

Поступила в редакцию 13.02.2025

После доработки 07.03.2025

После повторной доработки 16.06.2025

Принята к публикации 17.06.2025

Received 13.02.2025

Revision received 07.03.2025

Second revision received 16.06.2025

Accepted 17.06.2025

Эффективность рекомбинантного ангиогенина человека в терапии термического ожога кожи мышей линии CD-1

А.П. Лыков¹, А.М. Горячкин², А.А. Пуртов³, М.Н. Дровосеков², Т.А. Агеева²,
А.П. Надеев², Н.В. Юрина², И.П. Жураковский², О.В. Повещенко¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

³ ООО «Лаборатория Ангиофарм»
630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово, пр. Академика Сандахчиева, 13

Резюме

Заживление ожоговой раны кожи – это длительный и комплексный процесс, в котором активную роль играют как клеточные элементы самой кожи, так и биологически активные молекулы, включая цитокины. Одной из таких молекул является ангиогенин, представляющий собой рибонуклеазу, которая способствует формированию сосудистой сети в области повреждения органов и тканей. Целью исследования стало сравнительное изучение эффекта внутрикожного введения рекомбинантного ангиогенина человека, кондиционированных сред от мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека, клеток эндотелиальной линии EA.Hy926 и клеток линии фибробластов кожи человека при термическом ожоге кожи у самок мышей линии CD-1. **Материал и методы.** Термический ожог кожи в области спины инициировали прижиганием металлической пластиной, нагретой над пламенем спиртовки до 200–250 °С. Лечение начинали сразу же после инициации ожоговой раны. Рекомбинантный ангиогенин человека (1 мл раствора, содержащего 10 мкг действующего агента) вводили одно-, двух- и трехкратно с интервалом 7 суток, кондиционированные среды от соматических клеток человека (1 мл) – однократно. На 7-е, 14-е и 21-е сутки измеряли размер раны штангенциркулем, после выведения животных из эксперимента забирали кровь и фрагмент кожи с ожоговой раной. В сыворотке крови и экстракте образцов кожи определяли уровень цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-10, VEGF) и NO спектрофотометрически. При гистологическом анализе образцов кожи оценивали плоский эпителий, грануляционную ткань, количество кровеносных сосудов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, плазмочитов и фибробластов. **Результаты и их обсуждение.** В группах мышей с термическим ожогом, получавших лечение рекомбинантным ангиогенином человека или кондиционированными средами от соматических клеток человека, выявлено значимое ускорение заживления раневого дефекта кожи. Эффективность однократного введения рекомбинантного ангиогенина человека сопоставима с эффективностью кондиционированной среды от мезенхимных стволовых клеток костного мозга человека. Лечение рекомбинантным ангиогенином человека и кондиционированными средами от соматических клеток человека способствовало эпителизации раневого дефекта, формированию грануляционной ткани и усилению ангиогенеза раневого дефекта. Показано, что уровни цитокинов и NO в сыворотке крови и коже меняются в зависимости как от вида лечения, так и от срока наблюдений. Между данными параметрами и морфометрическими показателями образцов кожи из области ожога выявлены корреляционные связи. **Заключение.** Инъекции биомедицинского клеточного продукта в область термического ожога кожи у самок мышей линии CD-1 ускоряют заживление раневого дефекта.

Ключевые слова: рекомбинантный ангиогенин человека, кондиционированные среды, термический ожог кожи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, регистрационный № FWNR-2025-0016, № 121030300149-0.

Автор для переписки. Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

Для цитирования. Лыков А.П., Горячкин А.М., Пуртов А.А., Дровосеков М.Н., Агеева Т.А., Надеев А.П., Юрина Н.В., Жураковский И.П., Повешенко О.В. Эффективность рекомбинантного ангиогенина человека в терапии термического ожога кожи мышей линии CD-1. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):124–133. doi: 10.18699/SSMJ20250413

Efficacy of the human recombinant angiogenin in CD-1 mice skin burn wound therapy

A.P. Lykov¹, A.M. Goryachkin², A.A. Purtov³, M.N. Drovosekov², T.A. Ageeva², A.P. Nadeev², N.V. Yurina², I.P. Zhurakovsky², O.V. Poveshchenko¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

³ “Angiofarm Laboratory” LLC
630559, Novosibirsk region, Koltsovo, Akademika Sandakhchieva ave., 13

Abstract

Both the skin's own cellular components and physiologically active substances, such as cytokines, actively participate in the protracted and intricate process of skin burn wound healing. One of these molecules is angiogenin, a ribonuclease that encourages the development of a vascular network where tissue and organ damage has occurred. The study compared the effects of intradermal delivery of human skin fibroblast cells, EA.Hy926 endothelial cells, conditioned media from human bone marrow mesenchymal stem cells, and human recombinant angiogenin after thermal skin burn in female CD-1 mice. **Material and methods.** Using a metal plate heated to 200–250 °C over the flame, a thermal skin burn in the back area was initiated. Treatment was started immediately after the initiation of the burn wound. Recombinant human angiogenin (1 ml of solution containing 10 µg of active agent) was administered once, twice, and three times with an interval of 7 days; conditioned media from human somatic cells (1 ml) were administered once. A caliper was used to measure the size of the wound on days 7, 14, and 21. Blood and a piece of skin from the burn wound were collected when the animals were removed from the experiment. Using spectrophotometry, the amounts of NO and cytokines (IL-1β, TNFα, IL-10, and VEGF) in blood serum and extract of skin samples were measured. The squamous epithelium, granulation tissue, blood vessel count, lymphocytes, neutrophils, macrophages, plasmocytes, and fibroblasts were all evaluated by histological analysis of skin samples. **Results and discussion.** Human recombinant angiogenin or conditioned media derived from human somatic cells significantly accelerated the repair of wound skin defects in groups of mice with thermal burns. A conditioned media derived from human bone marrow mesenchymal stem cells is as effective as a single injection of human recombinant angiogenin. The wound defect's epithelialization, granulation tissue development, and increased angiogenesis were all facilitated by treatment with human recombinant angiogenin and conditioned media derived from human somatic cells. It has been demonstrated that variations in cytokine and NO levels in blood serum and skin occur depending on the type of treatment and the length of observation. The morphometric characteristics of skin samples taken from the burn site were found to correlate with these parameters. **Conclusions.** Injections of the biomedical cell product into the area of thermal skin burns in female CD-1 mice accelerate wound defect healing.

Key words: recombinant human angiogenin, conditioned media, thermal skin burn.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, registration No. FWNr-2025-0016, No. 121030300149-0.

Correspondence author. Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

Citation. Lykov A.P., Goryachkin A.M., Purtov A.A., Drovosekov M.N., Ageeva T.A., Nadeev A.P., Yurina N.V., Zhurakovsky I.P., Poveshchenko O.V. Efficacy of the human recombinant angiogenin in CD-1 mice skin burn wound therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):124–133. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250413

Введение

Ежегодно до 11 000 000 человек страдают от ожогов различной этиологии и до 180 000 человек умирают в связи с высоким риском инфицирования, площадью ожога, длительностью лечения [1]. К нежелательным осложнениям при лечении ожогов относят формирование гипертрофических рубцов, контрактур и некрозов. Это диктует необходимость разработки новых/альтернативных способов терапевтического лечения ожогов, в том числе с использованием достижений в области регенеративной медицины на основе клеточных технологий XXI в., включая использование биомедицинского клеточного продукта [2]. Введение стволовых клеток в область ожоговой раны усиливает реэпителизацию, ангиогенез, грануляцию, подавление инфицирования у людей и животных; на фоне лечения плазмой, обогащенной тромбоцитами, отмечается ускорение реэпителизации ожоговых ран [3]. Существенная роль в заживлении раневых дефектов отводится васкуляризации раны, и ангиогенин играет существенную роль в этом процессе наряду с другими проангиогенными факторами. Ангиогенин входит в семейство рибонуклеаз, которые усиливают миграцию, пролиферацию и формирование эндотелиоцитами сосудисто-подобных структур [4]. Однако влияние экзогенного ангиогенина на заживление ожоговой раны кожи исследовано недостаточно.

Цель исследования – провести сравнительное исследование влияния кондиционированных сред (КС) от стволовых/прогениторных клеток мезенхимы, эндотелия, фибробластов кожи и рекомбинантного ангиогенина человека на показатели регенеративных процессов в ожоговой ране кожи самок мышей линии CD-1.

Материал и методы

Работа выполнена с соблюдением принципов гуманного обращения с животными и одобрена локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 159 от 20.05.2024). Ожог кожи спины у 56 самок мышей аутбредной линии CD-1 моделировали после депиляции волосяного покрова и местной анестезии 2%-м раствором новокаина («Химфарм АО», Россия) приложением нагретой до 200–250 °C металлической пластины округлой формы диаметром 1,52 см ($S = 1,81 \text{ см}^2$). Животных произвольным образом разделили на восемь групп: I группа (ожог, позитивный контроль) – после инициации термического ожога никаких манипуляций с раной не производили ($n = 6$); II группа (Анг1) – мыши получали инъекцию 1 мл

рекомбинантного ангиогенина человека (Ангиофарм, Россия) в дозе 10 мкг/мл однократно в область ожога сразу после его инициации ($n = 10$); III группа (Анг2) – мышам вводили рекомбинантный ангиогенин человека дополнительно на 7-е сутки эксперимента ($n = 10$); IV группа (Анг3) – мышам вводили рекомбинантный ангиогенин дополнительно на 7-е и 14-е сутки эксперимента ($n = 10$); V группа (КС-МСК) – мышам однократно после инициации ожога вводили 1 мл КС от мезенхимных стволовых клеток человека ($n = 10$); VI группа (КС-ЕА.hy926) – мышам однократно в объеме 1 мл в область ожога вводили КС от клеток ЕА.hy926 (гибридная линия эндотелиальных клеток пуповинной вены человека) ($n = 6$); VII группа (КС-ФБК) – мышам в область ожога кожи в объеме 1 мл вводили кондиционированную среду от фибробластов кожи человека ($n = 10$); VIII группа (негативный контроль) – интактные мыши, которым не проводили никаких манипуляций ($n = 4$). Тестируемые вещества вводили в пяти точках (четыре по периферии и одна в центре ожога) внутрикожно по 0,2 мл.

Заживление ожоговой раны исследовали по изменению диаметра раневого дефекта с помощью штангенциркуля на 0-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки. Животных выводили из эксперимента дислокацией шейного отдела позвоночника на 7-е, 14-е и 21-е сутки наблюдения. Вырезали фрагмент кожи в области инициации ожога размером 2×2 см, одну половину образцов – для гистологического исследования, вторую – для оценки содержания цитокинов. Для этого образцы кожи гомогенизировали в диметилсульфоксиде, содержимое переносили в пробирки, осаждали при 1500 оборотов в минуту в течение 5 минут, надосадочную жидкость переносили в другие чистые пробирки и хранили при –70 °C до использования. Забирали кровь для получения сыворотки.

В сыворотке крови и образцах экстракта кожи с помощью коммерческих наборов определяли концентрацию IL-1 β , TNF α , IL-10, VEGF (АО «Вектор-Бест», Россия), с помощью реактива Грисса – уровень NO. Для получения КС от МСК, ЕА.hy926 и ФБК клетки культивировали в питательной среде DMEM или DMEM/F12 с добавлением 10 % фетальной бычьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 5 mM HEPES-буфера, 1 % антибиотика/антимикотика, при пересеве забирали среды, хранили при –70 °C до использования.

Образцы кожи из области ожоговой раны (поясница) фиксировали в 10%-м забуференном формалине (Biovitrum, Россия) в течение двух суток, далее для гистологической проводки вырезали фрагменты кожи толщиной 2–3 мм. Дегидратацию образцов кожи осуществляли последователь-

ной фиксации в этиловом спирте возрастающей концентрации, просветляли с использованием ксилола, заключали в парафин с использованием гистопроцессора HP300 (Dakewe, КНР). На ротационном микротоме HM325 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином с использованием автоматической системы для окрашивания образцов Dako CoverStainer (Agilent Technologies, США) по протоколу H&E и исследовали на световом микроскопе DM2500 (Leica Microsystems GmbH, ФРГ). В образцах анализировали морфологические признаки изменений в плоском эпителии, состояние грануляционной ткани и количество сосудов в области раны, наличие воспаления в области дермы. Определяли толщину эпидермиса в краях раневой поверхности и над грануляционной тканью, толщину сформированной грануляционной ткани, численную плотность капиллярных петель в грануляционной ткани. Толщину эпидермиса и грануляционной ткани оценивали при $\times 100$ с использованием окуляр-микрометра со шкалой деления 0,01 мм. Численную плотность сосудов, клеток воспалительного инфильтрата и фибробластов в зоне грануляционной ткани оценивали в 10 случайных полях зрения при $\times 400$ с использованием морфометрической сетки на 121 узел.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 для Windows. Нормальность распределения полученных данных оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка, в таблицах данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы и верхнего и нижнего квартиля ($Me [Q1-Q3]$), статистическую значимость межгрупповых различий оценивали однофакторным дисперсионным анализом с апостериорной по-

правкой Бонферрони или с использованием теста Краскелла – Уоллиса и принимали при $p < 0,05$. Наличие взаимосвязей между исследуемыми показателями выявляли с помощью ранговой корреляции по Спирмену (r_s).

Результаты

Значимые различия по скорости заживления ожоговой раны у мышей групп II, IV, V, VI, VII выявлены на 14-е и 21-е сутки наблюдения в сравнении с группой позитивного контроля (табл. 1). Наилучший терапевтический эффект от введения биомедицинского клеточного продукта обнаружен в группе КС-ЕА.hy926 и при двух- и трехкратном введении рекомбинантного ангиогенина человека в область раны к 21-м суткам наблюдений по сравнению с группой «ожог». Скорость заживления ожоговой раны кожи у мышей была сопоставима в группе КС-МСК и в группе однократного введения ангиогенина, но существенно выше в сравнении с группой I ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 2, к 21-м суткам наблюдений толщина эпидермиса в области ожоговой раны не достигла значений интактных животных. Во всех опытных группах к 21-м суткам формируется грануляционная ткань в области ожоговой раны кожи, которая значимо больше при двух- и трехкратном введении рекомбинантного ангиогенина и КС от соматических клеток по сравнению с группой «ожог» ($p < 0,05$). Термическая травма стимулировала образование сосудистой сети во всех опытных группах, но наибольшее количество сосудов в полях зрения выявлено в группе однократного введения ангиогенина и КС соматических клеток человека за исключением КС-ФБК к 21-м суткам. Отмечено значимое увеличение продукции коллагена при ожоговой травме кожи на 14-е и 21-е сутки без лечения в ответ на одно- и

Таблица 1. Показатели заживления термической ожоговой раны кожи у самок мышей линии CD-1 (площадь раневой поверхности, мм²)

Table 1. Healing rates of thermal skin burn wounds in female mice CD-1 (area of the wound, mm²)

Группа	Сутки			
	0-е	7-е	14-е	21-е
Ожог (I)	1,81 $\pm$ 0,01	1,46 $\pm$ 0,04	1,21 $\pm$ 0,04	0,5 $\pm$ 0,01
Анг1 (II)	1,81 $\pm$ 0,01	1,41 $\pm$ 0,02	1,01 $\pm$ 0,09 ^I	0,3 $\pm$ 0,07 ^I
Анг2 (III)	1,81 $\pm$ 0,01	–	1,09 $\pm$ 0,09	–
Анг3 (IV)	1,81 $\pm$ 0,01	–	–	0,2 $\pm$ 0,01 ^{I, II}
КС-МСК (V)	1,81 $\pm$ 0,01	1,38 $\pm$ 0,06	1,03 $\pm$ 0,06 ^I	0,39 $\pm$ 0,11
КС-ЕА.hy926 (VI)	1,81 $\pm$ 0,01	1,51 $\pm$ 0,05	1,11 $\pm$ 0,02 ^I	0,13 $\pm$ 0,02 ^I
КС-ФБК (VII)	1,81 $\pm$ 0,01	1,42 $\pm$ 0,02 ^V	0,92 $\pm$ 0,0 ^{VI}	0,15 $\pm$ 0,04 ^I

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп.

Таблица 2. Морфометрическая характеристика термической ожоговой раны в динамике заживления
Table 2. Morphometric characteristics of thermal burn wound in the dynamics of healing

Группа	Срок наблюдения, сут	Толщина эпидермиса (край раны), мкм	Толщина грануляционной ткани, мкм	Количество сосудов	Объемная плотность коллагена, мкм
Ожог (I)	7-е (1)	0,85 [0,7–1,3] ^{VIII}	6 [6–8]	8,5 [5–10] ^{VIII}	26 [22–30] ^{VIII}
	14-е (2)	0,5 [0,4–0,5] ^{VIII,1}	4 [3–4] ¹	2 [2–3]	113,5 [109–115] ^{VIII,1}
	21-е (3)	1,4 [1–1,5] ^{VIII,2}	5 [5–6]	7,5 [3–11] ^{VIII}	89 [83–93] ^{VIII,2}
Анг1 (II)	7-е (1)	1,25 [1–1,5] ^{VIII}	3 [1–4]	11 [9–16] ^{VIII}	21 [17–26] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [1–1,6] ^{VIII}	6 [3–8] ¹	11 [9–15] ^{VIII}	28 [15,5–38,5] ^{VIII}
	21-е (3)	0,4 [0,3–0,5] ^{VIII,1}	6 [5–6] ¹	10 [7,5–19,5] ^{VIII}	90,5 [84,5–100,5] ^{VIII}
Анг2 (III)	14-е	0,75 [0,5–1,3] ^{VIII,2}	7 [7–9]	8,5 [7–10]	21,5 [17–26]
Анг3 (IV)	21-е	0,55 [0,5–0,7] ^{VIII}	9,5 [6–14,5]	8,5 [7–12]	93 [88,5–98,5]
КС-МСК (V)	7-е (1)	1 [0,5–1,2] ^{VIII}	11 [10–12]	14,5 [10–28] ^{VIII}	14 [11–16] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [0,9–1,2] ^{VIII}	10,5 [10–12]	8,5 [6–12] ^{VIII,1}	68,5 [21,5–96,5] ¹
	21-е (3)	0,85 [0,6–1] ^{VIII}	9,5 [8–12]	14,5 [10,5–20] ^{VIII}	25,5 [13–50] ^{VIII,1}
КС-ЕА.Ну 926 (VI)	7-е (1)	1 [0,9–1,3] ^{VIII}	7 [6–8]	13,5 [9–17] ^{VIII}	9 [8–10] ^{VIII}
	14-е (2)	0,65 [0,5–0,85] ^{VIII,1}	11,5 [9–15,5]	14 [11–16,5] ^{VIII}	11 [10–14] ^{VIII}
	21-е (3)	0,6 [0,5–0,7] ^{VIII,1,2}	15 [10,5–17,5] ¹	8 [6–12] ^{VIII}	32,5 [16–60] ^{1,2}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	1 [0,7–1,2] ^{VIII}	8,5 [7–12]	8,5 [7–12] ^{VIII}	1 [10–12] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [0,7–1,3] ^{VIII}	12 [9–14,5]	14 [9–19] ^{VIII,1}	14 [11–16] ^{VIII}
	21-е (3)	1,2 [0,85–1,4] ^{VIII}	12 [10–14,5]	5,5 [4,5–7] ^{VIII,1,2}	31,5 [14,5–49] ^{VIII,1,2}
Контроль (VIII)	21-е	3,14 [2,59–4,81]	нет	3 [1–3]	73 [65–82,5]

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

трехкратную инъекцию ангиогенина на 21-е сутки, а введение КС соматических клеток человека существенно не влияло на синтез коллагена ($p < 0,05$).

Важным компонентом репарации поврежденных кожных покровов являются клетки миелоцитарного звена и фибробласты. Отмечено существенное увеличение количества лимфоцитов, макрофагов и особенно фибробластов в толще грануляционной ткани опытных групп животных по сравнению с интактной кожей, а также между опытными группами на различные сроки наблюдения (табл. 3). Следует отметить тот факт, что на ранних сроках наблюдений выявлено значимое увеличение количества нейтрофилов в опытных группах, особенно при однократном и двукратном введении рекомбинантного ангиогенина человека и КС ФБК ($p < 0,05$).

Биологически активные молекулы, в том числе цитокины и NO, принимают участие в репарации повреждений кожных покровов. В группе «ожог» выявлено значимое возрастание уровня IL-1 β (14-е и 21-е сутки), TNF- α (21-е сутки), IL-10 (14-е и 21-е сутки), VEGF на всех сроках наблюдений, а продукция NO существенно снизилась в сравнении с показателями сыворотки крови ин-

тактных животных (табл. 4). На фоне однократного введения рекомбинантного ангиогенина человека в сыворотке крови мышей увеличилась концентрация VEGF на всех сроках наблюдения, а также на разных сроках наблюдения отмечаются колебания содержания TNF- α и NO. В то же время увеличение кратности инъекций ангиогенина в область ожоговой раны способствовало возрастанию уровня IL-1 β , TNF- α , IL-10, VEGF и снижению продукции NO. В группе мышей, получивших лечение КС, в основном значимо возрос уровень VEGF, а остальные показатели либо не отличались от значений интактных животных, либо имело место их эпизодическое изменение на разные сроки наблюдения ($p < 0,05$).

Отмечено возрастание уровня IL-1 β в коже мышей группы введения рекомбинантного ангиогенина человека и группы КС-МСК (7-е и 21-е сутки) по сравнению с интактными животными, во всех опытных группах и на всех сроках наблюдения значимо увеличивалось содержание TNF- α (табл. 5). В большинстве опытных групп и на разные сроки наблюдений показано существенное снижение уровня IL-10 и повышение содержания VEGF и NO по сравнению с величинами соответствующих параметров кожи интактных мышей.

Таблица 3. Количество лейкоцитов и фибробластов в термической ожоговой ране в динамике заживления

Table 3. The number of leukocytes and fibroblasts in thermal burn wound in the dynamics of healing

Группа	Срок наблюдения, сут	Численная плотность клеток, Nv				
		лимфоцитов	макрофагов	нейтрофилов	плазмоцитов	фибробластов
Ожог (I)	7-е (1)	1,5 [0–3]	5,5 [4–7] ^{VIII}	6 [3–10] ^{VIII}	0 [0–1]	19,5 [16–22] ^{VIII}
	14-е (2)	2 [2–3] ^{VIII}	2 [1–2]	0 [0–0]	0 [0–0]	9,5 [9–13] ^{VIII}
	21-е (3)	1,5 [0–2]	4 [2–5] ^{VIII}	0 [0–0]	0 [0–0]	23,5 [19–28]
Анг1 (II)	7-е (1)	4 [3–4] ^{VIII}	4 [3–5]	15 [12–16] ^{VIII}	0 [0–0]	29 [27–29] ^{VIII}
	14-е (2)	1 [0–4]	2 [2–3,5] ^{III}	4,5 [0–13,5]	0 [0–0]	22 [18–25] ^{II, VIII}
	21-е (3)	0 [0–1]	1,5 [0,5–2,5] ^{VIII}	0 [0–1]	0 [0–1]	4 [13–17] ^{IV}
Анг2 (III)	14-е	1 [0–1]	8,5 [6–10]	11 [6–13]	0 [0–1]	31 [29–34]
Анг3 (IV)	21-е	3 [2–4]	3 [1,5–4]	1,5 [1–3,5]	0 [0–0]	17,5 [14,5–20]
КС-МСК (V)	7-е (1)	3 [0–4] ^{VIII}	6,5 [5–7] ^{VIII}	9 [5–12] ^{VIII}	0 [0–1]	24,5 [22–29] ^{VIII}
	14-е (2)	2 [1–2,5] ^{VIII}	4,5 [2–6] ^{VIII}	2,5 [1–6] ^{VIII, 1}	0 [0–0]	25 [18,5–31,5] ^{VIII}
	21-е (3)	2 [1,5–3] ^{VIII}	5,5 [4–7] ^{VIII}	2 [1,5–3,5] ^{VIII, 1}	0 [0–0]	34 [24,5–39] ^{VIII, 1}
КС-ЕА.НУ 926 (VI)	7-е (1)	1,5 [0–2] ^{VIII}	4 [3–4]	1 [1–4] ^{VIII}	0 [0–0]	28 [26–32] ^{VIII}
	14-е (2)	3 [2–3] ^{VIII}	8,5 [4–13] ^{VIII}	2 [0–4] ^{VIII}	0 [0–0]	28 [22,5–32,5] ^{VIII}
	21-е (3)	2,5 [1–3] ^{VIII}	10 [5–15] ^{VIII}	1 [1–4,5] ^{VIII}	0 [0–0]	30,5 [21–34] ^{VIII, 1}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	3 [3–4] ^{VIII}	13 [9–14]	12,5 [5–14]	0 [0–0]	25,5 [20–27]
	14-е (2)	4 [2–5,5] ^{VIII}	16,6 [13,5–19,5] ^{VIII, 1}	10 [4–13] ^{VIII}	0 [0–0]	35,5 [25,5–44] ^{VIII, 1}
	21-е (3)	2,5 [1–4,5] ^{VIII}	13,5 [7–18,5] ^{VIII}	9,5 [0–25,5] ^{VIII}	0 [0–0]	20,5 [14,5–30,5] ^{VIII, 2}
Контроль (VIII)	21-е	1 [0–1]	2 [1–3]	0 [0–0]	0 [0–0]	7 [5–8]

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

В группе «ожог» на 7-е сутки наблюдения установлена сопряженность между количеством сосудов и числом плазмоцитов в коже, с одной стороны, и площадью ожоговой раны, с другой ($r_s = 0,72$ и $r_s = 0,71$ соответственно, $p < 0,05$); между уровнем IL-1 β , NO в сыворотке крови и объемной плотностью коллагена ($r_s = -0,71$ и $r_s = -0,68$ соответственно, $p < 0,05$); между уровнем VEGF в сыворотке крови и количеством сосудов ($r_s = -0,79$, $p < 0,05$), что имеет важное значение этих факторов в репарации повреждений кожи. На 14-е сутки наблюдения отмечена наличие обратной взаимосвязи количества фибробластов в коже с уровнем VEGF и объемной плотностью грануляционной ткани в ране ($r_s = -0,64$ и $r_s = -0,69$ соответственно, $p < 0,05$), что логично, так как чем выше интенсивность кровоснабжения и чем больше фибробластов, тем быстрее протекают репаративные процессы. На 21-е сутки наблюдения выявлена обратная сопряженность толщины эпидермиса в ране с уровнем IL-10 и NO ($r_s = -0,86$ и $r_s = -0,90$ соответственно, $p < 0,05$), а также количества лимфоцитов в ране с уровнем TNF- α в сыворотке ($r_s = -0,67$, $p < 0,05$).

В группах с однократным введением ангиогенина установлена взаимозависимость размера ожоговой раны с количеством фибробластов ($r_s = 0,66$ и $r_s = -0,73$ соответственно, $p < 0,05$, на 7-е и 14-е сутки) и с количеством макрофагов в ране на 14-е сутки ($r_s = 0,66$, $p < 0,05$). В группе двукратного введения ангиогенина выявлена обратная связь размера ожоговой раны с количеством плазмоцитов, уровня IL-10 в сыворотке крови с количеством лимфоцитов и уровня VEGF с количеством нейтрофилов в ране ($r_s = -0,71$, $r_s = -0,66$ и $r_s = -0,65$ соответственно, $p < 0,05$). В группе КС-МСК на 7-е сутки наблюдения отмечена обратная зависимость между размером ожоговой раны, уровнем TNF- α , VEGF и количеством кровеносных сосудов в ране ($r_s = -0,66$, $r_s = -0,64$ и $r_s = -0,7$ соответственно, $p < 0,05$), на 14-е сутки – между уровнем VEGF и количеством макрофагов, на 21-е сутки – между продукцией NO и объемной плотностью коллагена в ране ($r_s = -0,45$ и $r_s = -0,49$ соответственно, $p < 0,05$).

В группе КС-ЕА.НУ926 наблюдалась ассоциация между содержанием IL-1 β и TNF- α в сыворотке и количеством нейтрофилов в ране на 7-е

Таблица 4. Уровень цитокинов и NO в сыворотке крови самок мышей линии CD-1

Table 4. Cytokine and NO levels in blood serum of female CD-1 mice

Группа	Срок наблюдения, сут	IL-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	VEGF, МЕ/мл	NO, мкМ/мл
Ожог (I)	7-е (1)	43,8 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	10,2 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	56,0 $\pm$ 0,4	306,8 $\pm$ 1,6 ^{VIII}	80,4 $\pm$ 1,9 ^{VIII}
	14-е (2)	52,7 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	11,9 $\pm$ 0,1 ^I	63,0 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	345,1 $\pm$ 2,6 ^{VIII, 1}	80,0 $\pm$ 2,2 ^{VIII}
	21-е (3)	55,5 $\pm$ 0,5 ^{VIII}	14,4 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 1, 2}	60 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1, 2}	349,7 $\pm$ 2,4 ^{VIII, 1}	79,3 $\pm$ 1,2 ^{VIII}
Анг1 (II)	7-е(1)	47,7 $\pm$ 0,3	15,3 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	58,4 $\pm$ 1,0 ^{VIII}	319,5 $\pm$ 2,2 ^{VIII}	92,8 $\pm$ 0,1
	14-е (2)	45,9 $\pm$ 1,4	12,8 $\pm$ 0,8 ^I	61,1 $\pm$ 4,5	305,5 $\pm$ 7,6 ^{VIII, 1}	73,8 $\pm$ 5,7 ^{VIII, 1}
	21-е (3)	50,9 $\pm$ 1,2 ^{1, 2}	13,0 $\pm$ 0,4 ^I	65,7 $\pm$ 10,1	351,2 $\pm$ 4,2 ^{VIII, 1, 2}	72,7 $\pm$ 6,4 ^{VIII, 1}
Анг2 (III)	14-е	64,7 $\pm$ 0,6 ^{VIII, II}	16,3 $\pm$ 2,1 ^{VIII, II}	78,8 $\pm$ 0,2 ^{VIII, II}	400,6 $\pm$ 2,1 ^{VIII, II}	83,4 $\pm$ 1,1 ^{VIII, II}
Анг3 (IV)	21-е	54,2 $\pm$ 3,4 ^{VIII}	17,1 $\pm$ 0,3 ^{VIII, II}	64,4 $\pm$ 4,5 ^{VIII}	414,7 $\pm$ 3,5 ^{VIII, II}	80,5 $\pm$ 3,9 ^{VIII, II}
КС-МСК (V)	7-е (1)	48,7 $\pm$ 0,4	16 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	63,3 $\pm$ 0,4 ^{VIII}	320,2 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	92,8 $\pm$ 0,1
	14-е (2)	44,6 $\pm$ 2,3	13,7 $\pm$ 1,8 ^I	67,3 $\pm$ 2,1 ^{VIII, 1}	296,8 $\pm$ 9,2 ^{VIII, 1}	90,9 $\pm$ 2,6
	21-е (3)	48,6 $\pm$ 2,5	13,3 $\pm$ 1,1 ^I	59,8 $\pm$ 1,3 ^{VIII, 1, 2}	314,5 $\pm$ 6,2 ^{VIII, 2}	88,2 $\pm$ 4,5
КС-ЕА. Ну 926 (VI)	7-е (1)	55,5 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	13,1 $\pm$ 1,1	56,5 $\pm$ 1,3	369,6 $\pm$ 2,0 ^{VIII}	82,0 $\pm$ 0,7 ^{VIII}
	14-е (2)	42,9 $\pm$ 2,7 ^I	11,8 $\pm$ 0,1 ^I	57,5 $\pm$ 0,7	279,2 $\pm$ 9,1 ^I	92,8 $\pm$ 0,1 ^I
	21-е (3)	42,2 $\pm$ 0,8 ^I	12,8 $\pm$ 0,5	62,0 $\pm$ 3,4 ^I	281,3 $\pm$ 11,6 ^I	78,0 $\pm$ 1,4 ^{VIII, 2}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	48,3 $\pm$ 0,6	11,5 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	55,5 $\pm$ 1,0	320,2 $\pm$ 6,2 ^{VIII}	92,8 $\pm$ 0,1
	14-е (2)	49,0 $\pm$ 0,4	12,8 $\pm$ 1,1	59,0 $\pm$ 3,4	318,2 $\pm$ 1,3 ^{VIII}	94,8 $\pm$ 2,4
	21-е (3)	46,7 $\pm$ 1,8	9,5 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	55,6 $\pm$ 1,5	314,3 $\pm$ 3,4 ^{VIII}	90,9 $\pm$ 5,3
Контроль (VIII)	21-е	47,8 $\pm$ 1,7	12,5 $\pm$ 0,3	56,3 $\pm$ 1,6	277,3 $\pm$ 2,8	92,9 $\pm$ 0,1

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

сутки наблюдения ($r_s = -0,94$ и $r_s = -0,78$ соответственно, $p < 0,05$), а между уровнем VEGF и количеством лимфоцитов в ране ($r_s = -0,54$, $p < 0,05$). В группе КС-ФБК на 7-е сутки наблюдения установлена взаимосвязь количества лимфоцитов в ране с концентрацией IL-1 β и TNF- α ($r_s = 0,72$, $p < 0,05$), на 14-е сутки – размера ожоговой раны с количеством макрофагов в ней ($r_s = -0,49$, $p < 0,05$), на 21-е сутки – уровня NO с объемной плотностью коллагена и количеством фибробластов в ране ($r_s = 0,49$ и $r_s = -0,46$ соответственно, $p < 0,05$) и уровня VEGF с толщиной эпидермиса ($r_s = -0,52$, $p < 0,05$). Нами не выявлено каких-либо взаимосвязей уровня цитокинов и NO в сыворотке крови с исследованными параметрами интактной кожи.

В результате изучения корреляционных связей параметров кожи с уровнями цитокинов и NO в ней установлено, что на 7-е сутки эксперимента в группе «ожог» наблюдается сопряженность количества сосудов в ране с ее размерами, уровнем IL-1 β и TNF- α ($r_s = 0,72$, $r_s = 0,73$ и $r_s = -0,74$ соответственно, $p < 0,05$), продукции NO с объемной плотностью коллагена ($r_s = -0,79$, $p < 0,05$), содержания IL-1 β и TNF- α с количеством плазмо-

цитов в ране ($r_s = 0,87$ и $r_s = -0,87$ соответственно, $p < 0,05$).

При однократном введении в ожоговую рану рекомбинантного ангиогенина человека на 14-е сутки наблюдения выявлена взаимосвязь количества макрофагов с уровнем IL-1 β , IL-10 и NO ($r_s = 0,79$, $r_s = 0,7$ и $r_s = 0,75$ соответственно, $p < 0,05$), количества фибробластов с содержанием IL-1 β , IL-10 и NO ($r_s = -0,72$, $r_s = -0,69$ и $r_s = -0,81$ соответственно, $p < 0,05$). На 21-е сутки наблюдения установлена сопряженность размера ожоговой раны с количеством кровеносных сосудов ($r_s = -0,45$, $p < 0,05$), уровня IL-1 β с количеством макрофагов и фибробластов в ране ($r_s = -0,45$ и $r_s = -0,56$ соответственно, $p < 0,05$). При двукратном введении ангиогенина в область ожога выявлена связь размеров раны с количеством плазмоцитов в ране ($r_s = -0,71$, $p < 0,05$), уровня NO, TNF- α , IL-10 и VEGF с количеством нейтрофилов в ране ($r_s = -0,68$, $p < 0,05$).

В группе КС-МСК между количеством кровеносных сосудов в ране и размерами раны, уровнем IL-1 β , IL-10 имеется сопряженность ($r_s = -0,68$, $r_s = -0,65$ и $r_s = 0,64$ соответственно, $p < 0,05$) на 7-е сутки наблюдения, на 14-е сутки – между уровнем NO и количеством макрофа-

Таблица 5. Уровень цитокинов и NO в коже самок мышей линии CD-1

Table 5. Cytokine and NO levels in the skin of female CD-1 mice

Группа	Срок наблюдения, сут	IL-1 β , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-10, пг/мл	VEGF, МЕ/мл	NO, мкМ/мл
Ожог (I)	7-е (1)	42,9 $\pm$ 0,5	9 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	63,3 $\pm$ 2,4	257,4 $\pm$ 1,7 ^{VIII}	24,5 $\pm$ 1 ^{VIII}
	14-е (2)	42,4 $\pm$ 0,2	9 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	51,3 $\pm$ 1,1 ^{VIII, 1}	270,7 $\pm$ 5,2	25,6 $\pm$ 0,8 ^{VIII}
	21-е (3)	42,4 $\pm$ 0,4	10,6 $\pm$ 0,2 ^{VIII, 1, 2}	56,6 $\pm$ 1,1 ^{VIII, 1, 2}	289,4 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1, 2}	22,4 $\pm$ 1 ^{VIII, 1, 2}
Анг1 (II)	7-е (1)	46,2 $\pm$ 0,5	11,9 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	60,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	282,3 $\pm$ 1,2 ^{VIII}	20,0 $\pm$ 0,7 ^{VIII}
	14-е (2)	47,8 $\pm$ 0,5 ^{VIII}	11,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	59,7 $\pm$ 0,6 ^{VIII}	294,8 $\pm$ 4,7 ^{VIII, 1}	22,8 $\pm$ 1,8 ^{VIII}
	21-е (3)	49,3 $\pm$ 1 ^{VIII, 1}	9,7 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1, 2}	53,9 $\pm$ 0,6 ^{VIII, 1, 2}	279,9 $\pm$ 9,6	18,5 $\pm$ 1,6 ^{VIII, 2}
Анг2 (III)	14-е	46,3 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	10 $\pm$ 0,1 ^{VIII, II}	59,3 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	256,7 $\pm$ 3,2 ^{VIII, II}	16,1 $\pm$ 0,5 ^{VIII, II}
Анг3 (IV)	21-е	47,7 $\pm$ 0,4 ^{VIII, II}	10,1 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	53 $\pm$ 1,1 ^{VIII}	281,9 $\pm$ 2,1 ^{VIII}	16,5 $\pm$ 1,1 ^{VIII}
КС-МСК (V)	7-е (1)	45 $\pm$ 0,8 ^{VIII}	11,7 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	50,8 $\pm$ 0,6 ^{VIII}	275,2 $\pm$ 2,9 ^{VIII}	20,3 $\pm$ 0,5 ^{VIII}
	14-е (2)	41,8 $\pm$ 2,4 ^I	9,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 1}	57,3 $\pm$ 7,8 ^I	268,3 $\pm$ 3,7 ^I	23,0 $\pm$ 3,2 ^{VIII}
	21-е (3)	46,9 $\pm$ 2,8 ^{VIII}	9,8 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	69,3 $\pm$ 2,5 ^{I, 2}	256 $\pm$ 11,6	19,3 $\pm$ 1,3 ^{VIII}
КС-ЕА.Нyu926 (VI)	7-е (1)	41,6 $\pm$ 0,4	12,6 $\pm$ 0,1 ^{VIII}	61,7 $\pm$ 0,7 ^{VIII}	262,2 $\pm$ 1,7 ^{VIII}	19,3 $\pm$ 2,1 ^{VIII}
	14-е (2)	46,1 $\pm$ 1,7 ^{VIII, 1}	12,6 $\pm$ 0,3 ^{VIII}	59,4 $\pm$ 2,7 ^{VIII}	258 $\pm$ 4 ^{VIII}	17,3 $\pm$ 1,8 ^{VIII}
	21-е (3)	44,3 $\pm$ 3,9	9,8 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 1, 2}	60,1 $\pm$ 6,7	274,8 $\pm$ 7,1 ^{I, 2}	20,2 $\pm$ 1,4 ^{VIII}
КС-ФБК (VII)	7-е (1)	43,6 $\pm$ 0,9	13,2 $\pm$ 0,2 ^{VIII}	56,9 $\pm$ 5,9 ^{VIII}	276,8 $\pm$ 4,3	17,4 $\pm$ 0,5 ^{VIII, 2}
	14-е (2)	43,6 $\pm$ 0,9	14,6 $\pm$ 0,4 ^{VIII, 1}	56 $\pm$ 3,1	259,2 $\pm$ 7,1 ^I	18,9 $\pm$ 1,7 ^{VIII}
	21-е (3)	40,4 $\pm$ 0,5 ^{I, 2}	13,1 $\pm$ 0,1 ^{VIII, 2}	59,5 $\pm$ 1,5 ^{VIII}	323,4 $\pm$ 5,8 ^{VIII, 1, 2}	17,0 $\pm$ 0,6 ^{VIII}
Контроль (VIII)	21-е	42,4 $\pm$ 0,6	8,8 $\pm$ 0,1	65,2 $\pm$ 0,3	268,4 $\pm$ 2,2	13,4 $\pm$ 1,5

Примечание. Римскими цифрами обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин показателей соответствующих групп, арабскими – от величин показателей на соответствующих сроках наблюдения.

гов и нейтрофилов в ране ($r_s = -0,48$ и $r_s = -0,57$ соответственно, $p < 0,05$) и между концентрацией IL-10 и количеством кровеносных сосудов и объемной плотностью коллагена в ране ($r_s = 0,51$ и $r_s = -0,54$ соответственно, $p < 0,05$).

В группе КС-ЕА.hyu926 только на 21-е сутки выявлено наличие взаимозависимости уровня IL-1 β , TNF- α с количеством кровеносных сосудов в ране ($r_s = 0,45$ и $r_s = -0,46$ соответственно, $p < 0,05$). В группе КС-ФБК на 7-е сутки наблюдения установлены сопряженности уровня TNF- α и NO с количеством фибробластов в ране ($r_s = 0,70$ и $r_s = 0,66$ соответственно, $p < 0,05$), на 14-е сутки – между количеством макрофагов в ране и ее размерами ($r_s = -0,49$, $p < 0,05$), между уровнем NO и VEGF и объемной плотностью коллагена ($r_s = 0,45$ и $r_s = 0,46$ соответственно, $p < 0,05$), на 21-е сутки – между продукцией NO и количеством сосудов в ране ($r_s = -0,48$, $p < 0,05$).

В группе интактных животных установлена ассоциация уровня NO с количеством кровеносных сосудов и объемной плотностью коллагена ($r_s = 0,48$ и $r_s = -0,6$ соответственно, $p < 0,05$), содержания IL-10 с количеством кровеносных сосудов и макрофагов в коже ($r_s = -0,45$ и $r_s = 0,61$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Заживление кожи представляет собой комплекс событий, включающих гемостаз (коагуляция), воспаление (инфильтрация мононуклеарными клетками), пролиферацию (эпителизация, фиброплазия, ангиогенез, формирование грануляционной ткани) и созревание (отложение коллагена или формирование рубцовой ткани), при ожогах эти процессы находятся в зависимости от их этиологии, степени и площади. Формирование сосудистой сети в поврежденной коже запускается прежде всего гипоксия-индуцируемым фактором-1 и проангиогенными молекулами VEGF и CXCL12 [5].

Сравнительный анализ заживления термического ожога кожи у мышей-самок линии CD-1 под действием различного биомедицинского клеточного продукта (рекомбинантный ангиогенин человека, КС соматических клеток человека) выявил ускорение репаративных процессов в ожоговой ране на 14-е и 21-е сутки наблюдения. Отмечено стимулирование процесса заживления раны как комплексом биологически активных молекул, входящих в состав КС, так и единой молекулой – рекомбинантным ангиогенином человека. Это согласуется с данными авторов, отметивших

ускорение регенерации ран кожи в ответ на КС от стволовых клеток плаценты человека, содержащей ангиогенин-1, FGF-7, фоллистатин, IL-6, инсулин, фактор роста гепатоцитов, TGF β -1, uPAR и VEGF, которые способствуют заживлению ран и ангиогенезу [6]. Показано ускорение заживления полнослойных ран кожи при применении бесклеточного кожного пластыря, изготовленного из гидрогеля коллагена с КС для фибробластов кожи или каркаса из коллагеновой губки со свежесделанными клетками кожи или гелем на основе плазмы, обогащенной тромбоцитами [7].

Введение биомедицинского клеточного продукта в область термического ожога способствует ускорению формирования эпидермиса, хотя и не достигающего по толщине значения интактных животных, к 21-м суткам наблюдений. Морфометрический анализ гистологических препаратов образцов кожи из области ожоговой раны выявил формирование грануляционной ткани, интенсивный ангиогенез, накопление коллагена, привлечение в область раневого дефекта клеток миелоцитарного ряда и фибробластов, которые были более выражены при введении различных биологически активных молекул. Рекombинантный ангиогенин человека подавлял пролиферацию фибробластов из образцов рубцов человека, что обусловлено снижением активности сигнального пути TGF- β 1/Smad2 [8]. Следует отметить, что нами не выявлено формирования рубцов у животных.

Цитокины и другие молекулы вовлечены в процесс репарации повреждений органов и тканей. Это стало отправной точкой для оценки уровня некоторых цитокинов и NO у мышей с ожогом кожи в динамике лечения. Установлено, что биомедицинский клеточный продукт способствует увеличению в сыворотке крови уровня IL-1 β , TNF- α и VEGF уже на 7-е сутки наблюдения, что может указывать на активацию воспалительного фона в организме и, тем самым, свидетельствовать о запуске репаративных процессов. Особый интерес представляют данные на локальном уровне (таких исследований проведено недостаточно). Нами выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α) и VEGF в коже животных, получавших лечение биомедицинским клеточным продуктом уже с 7-х суток наблюдения, что отражает активацию воспаления и репарации в очаге патологического процесса.

Выявлено наличие взаимосвязей между морфометрическими показателями образцов кожи из области термического ожога и уровнем цитокинов в сыворотке крови и коже животных, что отражает важность данных молекул в репаративных процессах при патологических состояниях кожи.

Заключение

Биомедицинские клеточные продукты (рекомбинантный ангиогенин человека, КС от МСК человека, клеток эндотелиальной линии EA.hy926 и ФБК) ускоряют репарацию термического ожога кожи у самок мышей линии CD-1 и инициируют изменения уровней IL-1 β , TNF- α , IL-10, VEGF и NO в сыворотке крови и коже.

Список литературы / References

1. Markiewicz-Gospodarek A., Koziol M., Tobiasz M., Baj J., Radzikowska-Büchner E., Przekora A. Burn wound healing: clinical complications, cederal care, treatment, and dressing types: the current state of knowledge for clinical practice. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(3):1338. doi: 10.3390/ijerph19031338
2. Ullah S., Mansoor S., Ayub A., Ejaz M., Zafar H., Feroz F., Khan A., Ali M. An update on stem cells applications in burn wound healing. *Tissue Cell*. 2021;72:101527. doi: 10.1016/j.tice.2021.101527
3. Zheng W., Zhao D.L., Zhao Y.Q., Li Z.Y. Effectiveness of platelet rich plasma in burn wound healing: a systematic review and meta-analysis. *J. Dermatolog. Treat.* 2022;33(1):131–137. doi: 10.1080/09546634.2020.1729949
4. Singh K., Maity P., Koroma A.K., Basu A., Pandey R.K., Vander Beken S., Haas P., Krug L., Hainzl A., Sindrilaru A., ... Scharffetter-Kochanek K. Angiogenin released from ABCB5+stromal precursors improves healing of diabetic wounds by promoting angiogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2022;142(6):1725–1736.e10. doi: 10.1016/j.jid.2021.10.026
5. Shpichka A., Butnaru D., Bezrukov E.A., Sukhanov R.B., Atala A., Burdukovskii V., Zhang Y., Timashev P. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1): 94. doi: 10.1186/s13287-019-1203-3
6. Kim J.H., Green D.S., Ju Y.M., Harrison M., Vaughan J.W., Atala A., Lee S.J., Jackson J.D., Nykiforuk C., Yoo J.J. Identification and characterization of stem cell secretome-based recombinant proteins for wound healing applications. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:954682. doi: 10.3389/fbioe.2022.954682
7. Subramaniam T., Shaiful Hadi N., Sulaiman S., Fauzi M.B., Hj Idrus R.B., Chowdhury S.R., Law J.X., Maarof M. Comparison of three different skin substitutes in promoting wound healing in an ovine model. *Burns*. 2022;48(5):1198–1208. doi: 10.1016/j.burns.2021.08.012
8. Pan S.C., Lee C.H., Chen C.L., Fang W.Y., Wu L.W. Angiogenin attenuates scar formation in burn patients by reducing fibroblast proliferation and transforming growth factor β 1 secretion. *Ann. Plast. Surg.* 2018;80(2S, Suppl. 1):S79–S83. doi: 10.1097/SAP.0000000000001306

Сведения об авторах:

Лыков Александр Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Горячкин Александр Михайлович, ORCID: 0000-0002-0249-3043, e-mail: goryachkin.a@inbox.ru
Пуртов Алексей Анатольевич, ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: Purtov.alexey@gmail.com
Дровосек Михаил Николаевич, д.м.н., ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: dmn78@mail.ru
Агеева Татьяна Августовна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7933-8394, e-mail: ageta@mail.ru
Надеев Александр Петрович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0400-1011, e-mail: nadeevngma@mail.ru
Юрина Наталья Владимировна, ORCID: 0000-0002-6907-8629, e-mail: yurina_nat@mail.ru
Жураковский Игорь Павлович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0496-9401, e-mail: murash2003@yandex.ru
Повешенко Ольга Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Information about the authors:

Alexandr P. Lykov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Alexandr M. Goryachkin, ORCID: 0000-0002-0249-3043, e-mail: goryachkin.a@inbox.ru
Alexei A. Purtov, ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: Purtov.alexey@gmail.com
Mikhail N. Drovosekov, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0009-7649-029X, e-mail: dmn78@mail.ru
Tatyana A. Ageeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7933-8394, e-mail: ageta@mail.ru
Alexandr P. Nadeev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0400-1011, e-mail: nadeevngma@mail.ru
Natalya V. Yurina, ORCID: 0000-0002-6907-8629; e-mail: yurina_nat@mail.ru
Igor P. Zhurakovsky, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0496-9401, e-mail: murash2003@yandex.ru
Olga V. Poveshchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.03.2025

После доработки 29.04.2025

После повторной доработки 21.07.2025

Принята к публикации 22.07.2025

Received 05.03.2025

Revision received 29.04.2025

Second revision received 21.07.2025

Accepted 22.07.2025

Исследование процесса интеграции имплантатов на субмикроскопическом уровне в ранние сроки после операции

М.Г. Федорова, О.В. Калмин, В.А. Ларионова

Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

Резюме

Процессы биологической интеграции имплантата и регенерации окружающих тканей после операции недостаточно изучены. Более детальное исследование морфологических изменений на разных стадиях имплантации и послеоперационного периода может способствовать выявлению возможных причин появления негативных реакций на конкретный вид имплантатов, модификации уже имеющихся материалов, а следовательно, улучшению качества лечения и прогноза жизни пациентов. Цель исследования – изучение процесса интеграции синтетического и биологического имплантата на субмикроскопическом уровне в ранние сроки после операции. **Материал и методы.** Проведены операции по внедрению синтетической сетки и ксеноперикардальной пластины в переднюю брюшную стенку и стенку тонкой кишки 10 половозрелым самцам кроликов породы «Шиншилла». Через 14 дней после операции фрагменты тканей с внедренными имплантатами были направлены на исследование с применением детектора обратнорассеянных электронов при помощи сканирующего электронного микроскопа. **Результаты и их обсуждение.** Пропиленовая сетка формирует менее стабильную структуру, так как при ее биоинтеграции образуются «заломы» и «пустые» участки, не заполненные новой соединительной тканью. Устойчивость ксеноперикардальной пластины обеспечивается схожим направлением собственных волокон и новообразованных коллагеновых волокон. **Заключение.** Полипропиленовые имплантаты могут становиться подвижными в окружающих тканях, что снижает результативность проведенной операции. Ксеноперикард в ранние сроки лучше фиксируется к тканям, в которые он был внедрен.

Ключевые слова: электронно-микроскопическое исследование, ксеноперикардальная пластина, синтетические сетки, биоинтеграция имплантатов, биологические имплантаты, синтетические имплантаты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Ларионова В.А., e-mail: larionova.valeria.workakk@yandex.ru

Для цитирования. Федорова М.Г., Калмин О.В., Ларионова В.А. Исследование процесса интеграции имплантатов на субмикроскопическом уровне в ранние сроки после операции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):134–139. doi: 10.18699/SSMJ20250414

Study of the process of implant integration at the submicroscopic level in the early stages after surgery

M.G. Fedorova, O.V. Kalmin, V.A. Larionova

Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40

Abstract

The processes of biological integration of the implant and regeneration of surrounding tissues after surgery are sufficiently studied. A more detailed study of morphological changes at different stages of implantation and the postoperative period can contribute to: identifying possible causes of negative reactions to a particular type of implants, modifying existing materials, and, consequently, improving the quality of treatment and prognosis for patients. The aim of study is to investigate the integration process of synthetic and biological implants at the submicroscopic level in the early stages after surgery. **Material and methods.** Surgeries were performed to implant a synthetic mesh and a xenopericardial plate into the anterior abdominal wall and the wall of the small intestine in 10 sexually mature male Chinchilla rabbits. Fourteen days after the surgery, tissue fragments with the implanted implants were sent for examination using a backscattered

electron detector using a scanning electron microscope. **Results and discussion.** Propylene mesh forms a less stable structure, since its iointegration results in “kinks” and “empty” areas not filled with new connective tissue. The stability of the xenopericardial plate is ensured by the similar direction of its own fibers and newly formed collagen fibers. **Conclusions.** Polypropylene implants can become mobile in the surrounding tissues, which reduces the effectiveness of the surgery. In the early stages, the xenopericardium is better fixed to the tissues into which it was implanted.

Key words: electron microscopic examination, xenopericardial plate, synthetic meshes, biointegration of implants, biological implants, synthetic implants.

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

Correspondence author. Larionova V.A., e-mail: larionova.valeria.workakk@yandex.ru

Citation. Fedorova M.G., Kalmin O.V., Larionova V.A. Study of the process of implant integration at the submicroscopic level in the early stages after surgery. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):134–139. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250414

Введение

С каждым годом возрастает потребность в усовершенствовании материалов, используемых в реконструктивной хирургии. Выделяют несколько видов имплантатов: ауто-, алло-, синтетические и ксенотрансплантаты, у каждой разновидности выявлен ряд достоинств и недостатков. В данном исследовании рассматриваются следующие типы имплантатов: синтетические сетки и ксеноперикардальные пластины [1]. Синтетические сетки, материалом которых выступает пропилен или латекс, как правило, относительно недороги гипоаллергенны, но при этом обладают низким уровнем биоинтеграции и чаще отторгаются организмом [2]. Ксеноперикардальная пластина – это имплантат, созданный на основе химико-ферментативно обработанного париетального листка перикарда телят. Для изготовления пластин используют животных определенного вида, прошедших строгий отбор и ветеринарно-санитарную экспертизу. Данный тип имплантатов обладает более высоким уровнем биосовместимости по сравнению с синтетическими сетками [3].

Несмотря на подробное описание свойств различных видов имплантатов, к сожалению, процессы биологической интеграции устройства и регенерации окружающих тканей после операции недостаточно изучены. Более детальное исследование морфологических изменений на разных стадиях установки и послеоперационного периода может способствовать выявлению причин появления негативных реакций на конкретный вид имплантатов, модификации уже имеющихся материалов, а следовательно, улучшения качества лечения и прогноза жизни пациентов.

Цель исследования – на субмикроскопическом уровне исследовать процесс интеграции синтетического и биологического имплантата в ранние сроки после операции.

Материал и методы

Проведены операции по внедрению синтетического (полипропиленовая сетка) и биологического (ксеноперикард) имплантатов в переднюю брюшную стенку и стенку тонкой кишки 10 половозрелым кроликам-самцам породы «Шиншилла». Фрагменты соединительной ткани, полученные через 14 суток после проведения операции из апоневроза передней брюшной стенки и кишечной стенки, с имплантированными участками ксеноперикардальной пластины и синтетической сетки направлены на электронно-микроскопическое исследование в Центр коллективного пользования «Визуализация высокого разрешения» Сколковского института науки и технологий. Исследование проводилось с помощью сканирующего электронного микроскопа Quattro S (Thermo Fisher Scientific, США), выполнено исследование морфологии поверхности образца с применением детектора обратнорассеянных электронов.

Результаты и их обсуждение

При изучении фрагментов апоневроза передней брюшной стенки и кишечной стенки с имплантированной синтетической сеткой выявлен ряд схожих особенностей. На снимках в обоих случаях полипропиленовая сетка представлена грубой волокнистой структурой (толщина волокна составляет 100 мкм). Волокна сетки окружены участками новообразованной соединительной ткани (рис. 1, а). Собственная соединительная ткань неплотно оплетает волокна пропиленовой сетки, образуя «пустые» области диаметром 100–200 мкм (рис. 1, б). Часть волокон сетки имеет заостренный конец. Данные фрагменты не окружены новообразованными соединительнотканными волокнами и свободно погружены в окружающие ткани (рис. 1, в, г). Некоторые волокна сетки формируют «заломы», т.е. участки,

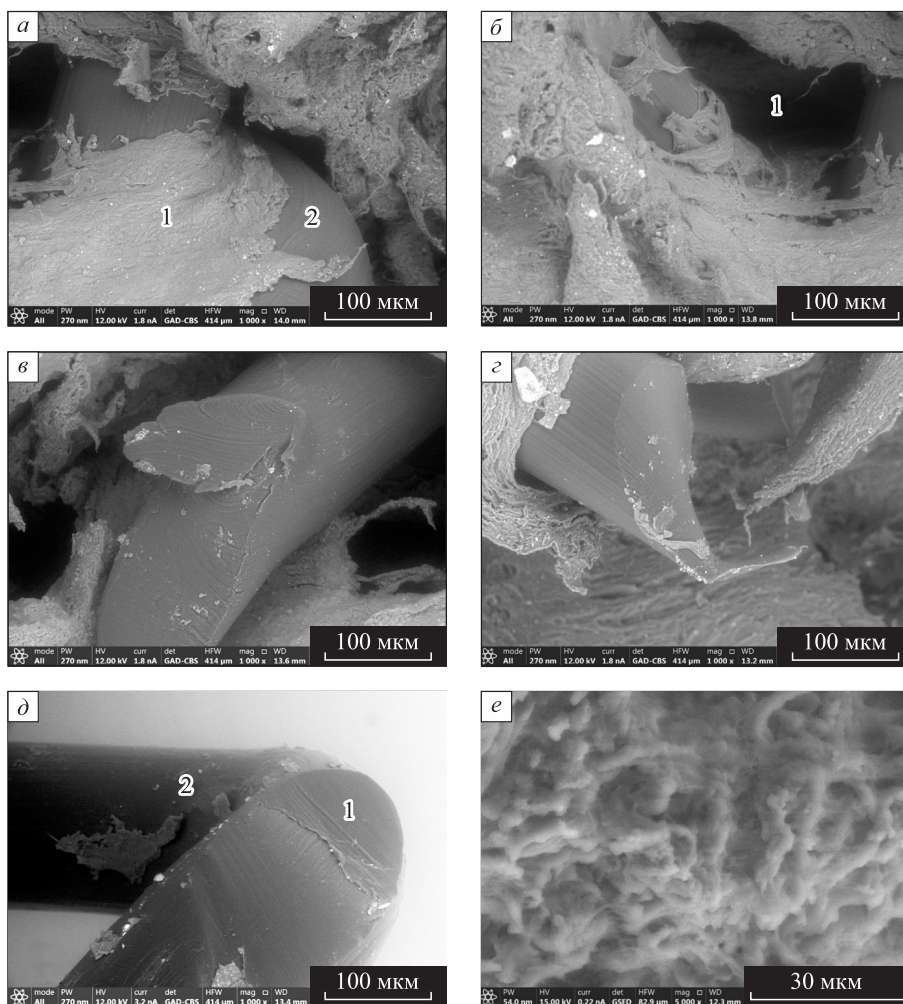


Рис. 1. Пропиленовая сетка в зоне имплантации. а – кишечная стенка. Собственная соединительная ткань (1), врастающая между волокнами синтетической сетки (2). 1000×. б – апоневроз передней брюшной стенки. Участки апоневроза брюшной стенки в центре ячеек пропиленовой сетки, не заполненные волокнами соединительной ткани (1). 1000×. в – кишечная стенка. Заостренные концы полипропиленового волокна. 1000×. г – апоневроз передней брюшной стенки. Заостренные концы полипропиленового волокна. 1000×. д – кишечная стенка. «Залом» полипропиленовой нити (1) с незначительными фрагментами волокон соединительной ткани (2). 1000×. е – кишечная стенка. Скопление слабоспирализованных коллагеновых волокон в зоне имплантации полипропиленовой сетки. 5000×

Fig. 1. Propylene mesh in the implantation area. а – intestinal wall. Own connective tissue (1) growing between the fibers of the synthetic mesh (2). 1000×. б – aponeurosis of the anterior abdominal wall. Areas of the aponeurosis of the abdominal wall in the center of the cells of the propylene mesh that are not filled with connective tissue fibers (1). 1000×. в – intestinal wall. Pointed ends of the polypropylene fiber. 1000×. г – aponeurosis of the anterior abdominal wall. Pointed ends of the polypropylene fiber. 1000×. д – intestinal wall. “Kink” of the polypropylene thread (1) with minor fragments of connective tissue fibers (2). 1000×. е – intestinal wall. accumulation of weakly spiraled collagen fibers in the area of polypropylene mesh implantation. 5000×

располагающиеся вне основного пласта новообразованной соединительной ткани. На фрагменте имплантата видны только единичные хаотично расположенные соединительнотканые волокна (рис. 1, д). Для формирующегося в зоне имплантации волокнистого компонента соединительной ткани характерен ряд особенностей: его большую часть составляют толстые коллагеновые волокна с низкой степенью спирализации, количество эла-

стических элементов значительно снижено (рис. 1, е). При большем увеличении в фрагментах имплантации пропиленовой сетки, полученных из апоневроза передней брюшной стенки, соединительная ткань представлена разнонаправленными слабоспирализованными коллагеновыми волокнами толщиной 5–10 мкм.

У образцов с участками ксеноперикардальной пластины, имплантированной в апоневроз

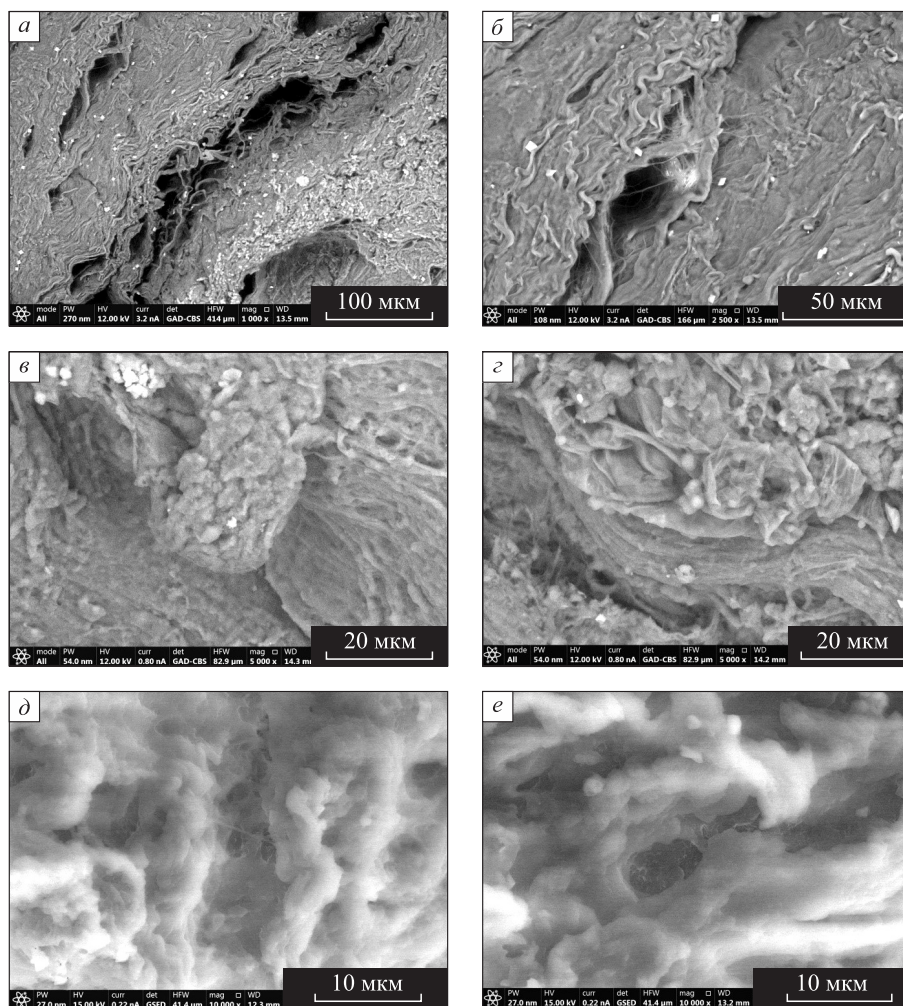


Рис. 2. Ксеноперикардальная пластина в зоне имплантации. а – кишечная стенка. Ксеноперикардальная пластина. 1000×. б – собственные коллагеновые и эластические волокна среди ксеноперикардальных. 2500×. в – апоневроз передней брюшной стенки. Новообразованные коллагеновые волокна в зоне имплантации ксеноперикардальной пластины. 5000×. г – кишечная стенка. Больше количество эластических волокон в зоне имплантации ксеноперикарда. 10000×. д – апоневроз передней брюшной стенки. Эластические волокна в зоне имплантации ксеноперикарда. 10000×. е – кишечная стенка. Извитые новообразованные волокна собственной соединительной ткани и волокна ксеноперикардальной пластины. 5000×

Fig. 2. Xenopericardial plate in the implantation area. а – intestinal wall. Xenopericardial plate. 1000×. б – native collagen and elastic fibers among xenopericardial ones. 2500×. в – aponeurosis of the anterior abdominal wall. Newly formed collagen fibers in the area of implantation of the xenopericardial plate. 5000×. г – intestinal wall. A greater number of elastic fibers in the area of implantation of the xenopericardium. 10000×. д – aponeurosis of the anterior abdominal wall. Elastic fibers in the area of implantation of the xenopericardium. 10000×. е – intestinal wall. Twisted newly formed fibers of proper connective tissue and fibers of the xenopericardial plate. 5000×

передней брюшной стенки и кишечной стенки, выявлены следующие особенности. У волокон имплантата складчатая структура (рис. 2, а), новообразованные волокна соединительной ткани располагаются между волокнами ксеноперикардальной пластины (рис. 2, б). Ее стабильность обеспечивается отсутствием так называемых «пустых» участков и более плотным, упорядоченным расположением новообразованных воло-

кон соединительной ткани. Часть коллагеновых волокон, толщина которых составляет 5–10 мкм, повторяет направление волокон ксеноперикарда. Эластические волокна (толщина 2–3 мкм) располагаются более хаотично, выполняют фиксирующую функцию, соединяя волокна собственной соединительной ткани и нити ксеноперикардальной пластины (рис. 2, в). В фрагментах, полученных из апоневроза передней брюшной

и кишечной стенки, видно большое количество эластических волокон (рис. 2, з, д).

В целом результаты исследований совпали с немногочисленными данными. В публикациях, посвященных особенностям оперативного лечения разного рода патологий, описывалось более благоприятное течение раннего послеоперационного периода при применении биологического протеза по сравнению с синтетическим. Полипропиленовые имплантаты могут становиться подвижными в окружающих тканях, что снижает результативность проведенной операции [4]. Ксеноперикард в ранние сроки лучше фиксируется к тканям, в которые он был внедрен. Это может быть обусловлено его более плотным прорастанием волокнами собственной соединительной ткани. Такие результаты описаны как в публикациях, посвященных абдоминальной хирургии [5–7], так и при оперативных вмешательствах в урологии и сосудистой хирургии [8–10]. В нашей работе получено морфологическое обоснование упомянутых клинических результатов.

Заключение

Сравнительный анализ процессов биологической интеграции двух видов имплантатов, ксеноперикардальной пластины и синтетической сетки, показал, что на 14-й день после проведения операции фрагмент имплантата начинает прорастать соединительнотканными волокнами (незрелыми, слабоспирализованными коллагеновыми и эластическими). Полипропиленовая сетка неплотно зафиксирована собственной соединительной тканью, так как в данном виде имплантата ее волокна образуют внутри ячеек фрагменты сетки, лишённые новообразованной ткани; количество коллагеновых и эластических волокон значительно меньше, чем в ксеноперикардальной пластине. При имплантации ксеноперикардальной пластины волокна соединительной ткани не образуют «пустых» участков, расположение коллагеновых и эластических волокон более плотное и упорядоченное.

Список литературы

1. Калмин О.В., Венедиктов А.А., Никишин Д.В., Живаева Л.В. Изучение свойств ксеноперикардальной пластины, обработанной модифицированным химико-ферментативным методом. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2015;(5):1038–1043.
2. Letsch R., Schmidt J., Domagk A., Kaplunov O.A. К истории оперативного восстановления крестообразных связок коленного сустава. *Травматол. и ортопедия России.* 2007;(1):74–81.

3. Шумаков В.И., Севастьянов В.И. Биополимерные матрицы для искусственных органов и тканей. *Здравоохран. и мед.техника.* 2003;(4):30–33.

4. Митрошин А.Н., Пиксин И.Н., Баулин А.В., Нестеров А.В., Зюлькин Г.А., Мозеров С.А. Возможность применения эндопротезов из полиэфира в хирургии грыж брюшной стенки. *Мед. альм.* 2008;S:198–201.

5. Подолужный В.И., Гордеев М.С., Павленко В.В., Кармадонов А.В. Использование модифицированного ксеноперикарда при хирургическом лечении. *Политравма.* 2011;(4):51–61.

6. Баулин А.В., Середин С.А., Митрошин А.Н., Зюлькин Г.А., Баулин В.А., Баулин А.А. Разработка новых способов герниопластики. *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2012;(2):33–41.

7. Ооржак О.В., Краснов О.А., Павленко В.В., Лесников С.М., Постников Д.Г. Использование современных технологий в лечении больных с ущемленными грыжами передней брюшной стенки. *Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н.И. Пирогова.* 2014;9(1):54–57.

8. Артымук Н.В., Ламонова С.С., Чернова О.О., Черновская Ю.Г., Харенкова Е.Л., Климчук И.Н., Карелина О.Б. Опыт применения ксеноперикардальной хирургической сетки для коррекции переднеапикального пролапса гениталий у женщин. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2024;(3):41–48. doi: 10.24412/2686-7338-2024-3-41-49

9. Кузьмин А.Л., Пузырев М.О., Терехов А.Н., Чернявин М.П., Самохин Н.В., Демидов В.И., Конкина Е.А. Структурно-функциональная оценка эффективности экстравазального армирования сонных артерий в эксперименте. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2014;9(5):140–148.

10. Фадеева И.С., Соркомов М.Н., Звягина А.И., Бритиков Д.В., Сачков А.С., Евстратова Я.В., Фадеев Р.С., Муратов Р.М., Акатов В.С. Исследование биоинтеграции и прочностных свойств нового биоматериала, изготовленного из ксеногенного перикарда, для реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2019;167(4): 483–487. doi: 10.1007/s10517-019-04558-1

References

1. Kalmin O.V., Venediktov A.A., Nikishin D.V., Zhivaeva L.V. Studying the properties of a xenopericardial plate treated with a modified chemical-enzymatic method. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2015;(5):1038–1043. [In Russian].
2. Letsch R., Schmidt J., Domagk A., Kaplunov O.A. About the history of surgical restoration of knee crucial ligaments. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2007;(1):74–81. [In Russian].

3. Shumakov V.I., Sevastyanov V.I. Biopolymer matrices for artificial organs and tissues. *Zdravookhraneniye i meditsinskaya tekhnika = Healthcare and Medical Technology*. 2003;(4):30–33. [In Russian].
4. Mitroshin A.N., Piksin I.N., Baulin A.V., Nestorov A.V., Zyulkin G.A., Mozerov S.A. The ability of using of endoprotheses from polyether in surgery of abdominal wall' hernias. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2008;S:191–201. [In Russian].
5. Podoluzhny V.I., Gordeev M.S., Pavlenko V.V., Karmadonov A.V. Usage of modified xenopericardium in surgical treatment of external abdominal hernia. *Poli-travma = Polytrauma*. 2011;(4):51–61. [In Russian].
6. Baulin A.V., Seredin S.A., Mitroshin A.N., Zyulkin G.A., Baulin V.A., Baulin A.A. Development of new methods of hernioplasty. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2012;(2):33–41. [In Russian].
7. Oorzhak O.V., Krasnov O.A., Pavlenko V.V., Lesnikov S.M., Postnikov D.G. The modern ways in treatment patients with srrangulated hernia of abdominal wall. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni Nikolaya Ivanovicha Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2014;9(1):54–57. [In Russian].
8. Artymuk N.V., Lamonova S.S., Chernova O.O., Chernovskaya Yu.G., Kharenkova E.L., Klimchuk I.N., Karelina O.B. Experience of using xenopericardial surgical mesh for correction of anterapical genital prolapse in women. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and baby in Kuzbass*. 2024;(3):41–48. [In Russian]. doi: 10.24412/2686-7338-2024-3-41-49
9. Kuzmin A.L., Puzyrev M.O., Terekhov A.N., Chernyavin M.P., Samokhin N.V., Demidov V.I., Konkina E.A. Structural-functional evaluation of the effectiveness of extravasal reinforcement of the carotid arteries under experiment. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Herald of Bashkrtostan*. 2014;9(5):140–148. [In Russian].
10. Fadeeva I.S., Sorkomov M.N., Zvyagina A.I., Britikov D.V., Sachkov A.S., Evstratova Ya.V., Fadeev R.S., Muratov R.M., Akatov V.S. Study of biointegration and elastic-strength properties of a new xenopericardium-based biomaterial for reconstructive cardiovascular surgery. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(4):496–499. [In Russian]. doi: 10.1007/s10517-019-04558-1

Сведения об авторах:

Федорова Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com
Калмин Олег Витальевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com
Ларионова Валерия Александровна, ORCID: 0000-0002-7864-1524, e-mail: larionova.valeria.workakk@yandex.ru

Information about the authors:

Maria G. Fedorova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com
Oleg V. Kalmin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4084-967X, e-mail: ovkalmin@gmail.com
Valeria A. Larionova, ORCID: 0000-0002-7864-1524, e-mail: larionova.valeria.workakk@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.02.2025

После доработки 04.02.2025

Принята к публикации 15.06.2025

Received 14.02.2025

Revision received 04.02.2025

Accepted 15.06.2025

Гистологические изменения легких и показатели инфекционного процесса у морских свинок при моделировании SARS-CoV-2-инфекции

А.В. Шиповалов¹, Г.А. Кудров¹, Е.К. Ивлева¹, В.В. Омигов¹, О.В. Пьянков¹,
А.В. Зайковская¹, С.А. Боднев¹, И.С. Шульгина¹, С.В. Савченко², В.А. Грицингер²,
О.С. Таранов¹, С.В. Айдагулова²

¹ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора
630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Лабораторные животные позволяют моделировать инфекционные заболевания для изучения патогенеза и проведения испытаний лекарственных средств. Создание животных моделей, наиболее точно воспроизводящих COVID-19, перспективно для оценки эффективности препаратов и вакцин в отношении вируса SARS-CoV-2. Цель работы – изучение гистологических изменений легких и других показателей инфекционного процесса при моделировании COVID-19 на морских свинках как виде лабораторных животных, восприимчивых к вирусу SARS-CoV-2. **Материал и методы.** В эксперименте использовали 12 морских свинок обоего пола, инфицированных геновариантом альфа SARS-CoV-2. Динамику вирусной нагрузки определяли в назальных смывах по ОТ-ПЦР; содержание антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови измеряли методом твердофазного ИФА; титр нейтрализующих антител оценивали в реакции нейтрализации на культуре клеток Vero E6. Для сравнения исследовано 12 аутопсий легких пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (подтверждено результатом ПЦР-анализа) и погибших в результате пневмонии. Структурные изменения легких аутопсийных и экспериментальных образцов изучали на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. **Результаты.** После интраназального заражения геновариантом альфа SARS-CoV-2 в дозе 4lg ТЦД₅₀ (доза, инфицирующая 50 % культуры клеток с цитопатическим действием в 50 % клеток монослоя) в носовой полости и легких морских свинок выявлен низкий уровень вирусной нагрузки с высокими темпами элиминации. На третьи и пятые сутки у самцов в образцах назальных смывов вирусная нагрузка была более высокой ($p < 0,05$), позже седьмых суток РНК вируса не определялась. В сыворотке крови морских свинок на 15-е сутки были обнаружены антитела к SARS-CoV-2. При титре нейтрализующих антител 1:100 для всех животных у самок показатели коэффициента позитивности были в 2 раза выше. У павших и выведенных на 15-е сутки из эксперимента животных регистрировали гистологически подтвержденную тяжелую вирусную пневмонию, аналогичную изменениям в аутопсийном материале пациентов с COVID-19. **Заключение.** Гистологические изменения легких морских свинок при моделировании SARS-CoV-2-инфекции свидетельствуют о восприимчивости данного вида животных к изучаемому возбудителю с воспроизведением заболевания у пациентов, что позволяет рассматривать их как перспективную животную модель COVID-19 для разработки средств профилактики и лечения заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, морская свинка, модельное животное, легкие, гистологические изменения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Айдагулова С.В., e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Для цитирования. Шиповалов А.В., Кудров Г.А., Ивлева Е.К., Омигов В.В., Пьянков О.В., Зайковская А.В., Боднев С.А., Шульгина И.С., Савченко С.В., Грицингер В.А., Таранов О.С., Айдагулова С.В. Гистологические изменения легких и показатели инфекционного процесса у морских свинок при моделировании SARS-CoV-2-инфекции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):140–150. doi: 10.18699/SSMJ20250415

Histological changes in the lungs and viral load indicators of guinea pigs in a model of SARS-CoV-2 infection

A.V. Shipovalov¹, G.A. Kudrov¹, E.K. Ivleva¹, V.V. Omigov¹, O.V. Pyankov¹,
A.V. Zaykovskaya¹, S.A. Bodnev¹, I.S. Shulgina¹, S.V. Savchenko², V.A. Gritsinger²,
O.S. Taranov¹, S.V. Aidagulova²

¹ State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector» of Rospotrebnadzor
630559, Novosibirsk region, Koltsovo

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

Laboratory animals allow modeling infectious diseases to study pathogenesis and conduct drug trials. The creation of animal models that most accurately reproduce COVID-19 is promising for assessing the effectiveness of drugs and vaccines against the SARS-CoV-2 virus. The aim is to study the histological changes in the lungs and the other indicators of the infectious process in modeling COVID-19 in guinea pigs as a type of laboratory animals susceptible to SARS-CoV-2 virus. **Material and methods.** The experiments were carried out on 12 guinea pigs of both sexes infected with SARS-CoV-2 alpha variant. The dynamics of the viral load was determined in nasal washes by RT-PCR; SARS-CoV-2 antibody content in the blood serum were measured by ELISA; titers of neutralizing antibodies were estimated in the neutralization reaction in Vero E6 cell culture. As controls, 12 lung autopsies of patients infected with SARS-CoV-2 (confirmed by PCR analysis) and those who died as a result of pneumonia were studied. Structural changes in the lungs of autopsy and experimental samples were studied on paraffin sections stained with haematoxylin and eosin. **Results.** After intranasal infection with SARS-CoV-2 alpha variant at a dose of 4 lg TCID₅₀ (the dose infecting 50 % of the cell culture and causing cytopathic effect in 50 % of the cell monolayer), a low level of viral load with high rates of elimination was detected in the nasal cavity and lungs of guinea pigs. On days 3 and 5, the viral load in nasal swab samples was significantly higher in males ($p < 0.05$). After 7 days, viral RNA was not detected in nasal swabs. Antibodies to SARS-CoV-2 were detected in the blood serum of guinea pigs on the 15th day. With a neutralizing antibody titer of 1:100 for all animals, the positivity rate in females was 2 times higher. Histologically confirmed severe viral pneumonia was recorded in dead animals and at the end of the experiment, similar to changes in the autopsy material of patients with COVID-19. **Conclusions.** Histological changes in the lungs of guinea pigs during modeling of SARS-CoV-2 infection indicate the susceptibility of this animal species to the studied pathogen with reproduction of the disease in patients, which allows us to consider guinea pigs as a promising animal model for the study and prevention of COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, guinea pig, model animal, lungs, histological changes.

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

Correspondence author. Aidagulova S.V., e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Citation. Shipovalov A.V., Kudrov G.A., Ivleva E.K., Omigov V.V., Pyankov O.V., Zaykovskaya A.V., Bodnev S.A., Shulgina I.S., Savchenko S.V., Gritsinger V.A., Taranov O.S., Aidagulova S.V. Histological changes in the lungs and viral load indicators of guinea pigs in a model of SARS-CoV-2 infection. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):140–150. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250415

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) вызывает высокую заболеваемость населения, что обусловлено пластичностью РНК-генома SARS-CoV-2. Быстрое распространение новых генетических линий коронавируса сопровождается снижением связывающей активности нейтрализующих антител, приобретенных как после инфицирования более ранним вариантом SARS-CoV-2, так и после вакцинации [1], кроме того – уменьшением эффективности патогенетического

лечения [2]. Уклонение новых генетических вариантов коронавируса от иммунного ответа требует всестороннего изучения, в том числе и на лабораторных животных, которые должны быть не только восприимчивыми к исследуемому возбудителю, но и воспроизводить клиническое течение у пациентов [3].

В настоящее время применяют несколько животных моделей COVID-19 [4–9], которые обладают рядом недостатков, связанных как с небольшими размерами и малой продолжительностью жизни (мыши, хомячки), так и со сложностью

содержания (хорьки, приматы). При этом отсутствует модель, достаточно точно воспроизводящая структурные изменения легких у пациентов с COVID-19, с тяжелым течением и летальным исходом. В связи с этим особый интерес представляют морские свинки, используемые для моделирования многих инфекционных заболеваний. Также, в отличие от мышей или крыс, отмечено сходство иммунной регуляции у морских свинок и людей как клеточного, так и гуморального ответа на введение антигенов, что позволяет проводить широкий спектр исследований на данном виде животных [10].

Для диагностики восприимчивости лабораторного животного не менее важен патогенный агент, используемый в модели инфекционного заболевания. Генетический вариант альфа-вируса SARS-CoV-2 является одним из наиболее изученных, его S-белок обладает высокой аффинностью к ACE2-рецептору [11], несколько уступает генетическому варианту дельта в способности образовывать синцитии [12], но вызывает более тяжелые повреждения легких [6]. Цель работы – изучение гистологических изменений легких и показателей вирусной нагрузки при моделировании COVID-19 на морских свинках как виде лабораторных животных, восприимчивых к SARS-CoV-2.

Материал и методы

В работе использовали штамм hCoV-19/Russia/MOS-2512/2020 генетического варианта альфа (B.1.1.7) вируса SARS-CoV-2, полученный из Государственной коллекции микроорганизмов ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии (ГНЦ ВБ) «Вектор» Роспотребнадзора. Нуклеотидная последовательность вируса представлена в базе данных GISAID (EPI_ISL_6565012). Вирус культивировали в клетках Vero E6, аликвоты из одной наработки (стока) замораживали и хранили при -70°C . Инфекционный титр стоков составлял не менее 10^6 ТЦД₅₀/мл (ТЦД₅₀ – доза, инфицирующая 50 % культуры клеток с цитопатическим действием в 50 % клеток монослоя). В эксперименте использовали аликвоты из одного стока.

Культуры клеток Vero E6 получены из коллекции ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, выращены в минимальной среде (MEM), содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки (Gibco, США), пенициллин (100 МЕ/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл (Gibco) при $+37^{\circ}\text{C}$ и 5 % CO_2 . После инфицирования клеток использовали аналогичную среду, только с 2 % сыворотки.

В эксперименте использовали 12 аутбредных морских свинок (6 самцов и 6 самок) массой тела 200–250 г, полученных из Питомника лабораторных животных ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Животным подкожно имплантировали транспондеры (чипы) IPITT-300 (BMDS, США) для бесконтактной идентификации ID и помещали парами в индивидуально вентилируемые клетки. Животные имели неограниченный доступ к пище и воде. Аклиматизация к условиям эксперимента была проведена в течение семи суток до заражения. Во время экспериментов в клетках поддерживалась температура $22\text{--}24^{\circ}\text{C}$, относительная влажность 40–55 %. Морских свинок взвешивали, измеряли температуру и оценивали на проявления заболевания ежедневно. Все манипуляции выполнены в полном соответствии со стандартами по использованию лабораторных животных, изложенными в «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГНЦ ВБ «Вектор» (протокол № 3 от 15.06.2021).

Аутопсийный материал забран при проведении патолого-анатомического исследования в 12 случаях смерти пациентов с двусторонней вирусной полисегментарной пневмонией, обусловленной инфицированием SARS-CoV-2 с развитием тяжелых форм инфекции, находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница №1». Среди пациентов были лица обоих полов в возрасте от 38 до 67 лет. Диагноз «COVID-19» подтвержден результатами ПЦР-анализа (прямым методом, использующим ПЦР). Для микроскопического исследования резецировали по 8–10 образцов из периферических и центральных отделов легких. Аутопсию проводили в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19)» [13].

Определение чувствительности морских свинок к вирусу SARS-CoV-2 проводили с помощью внутримышечного введения комплексного анестетика Zoletil 100 (Virbac, Франция), который вводили в объеме 50 мкл/голова из расчета 20 мг/кг. После этого морских свинок заражали интраназально инокуляцией вируса в дозе 4lg ТЦД₅₀ по 50 мкл в каждую ноздрю. Начиная со вторых суток после заражения получали смывы из полости носа с помощью модифицированного метода, используемого для получения вирусного материала со слизистой оболочки носовой полости лабораторных хорьков [14]. Для проведения манипуляций использовали среду Игла MEM комнатной температуры с добавлением двухкратной концен-

трации комплексного антибиотика-антимикотика (200 ЕД/мл Antibiotic-Antimycotic, Gibco, США). Общий объем жидкости для назального смыва на одного животного составлял 1 мл. Через 15 суток после заражения животных выводили из эксперимента введением сверхдозы (200 мг/кг) Zoletil 100 и последующим обескровливанием. В асептических условиях иссекали легкие. Фрагмент правой верхушечной доли отбирали для вирусологических исследований, остальное легкое фиксировали. Полученные с помощью механического гомогенизатора FastPrep-24 (MP Biomedicals, США) 10%-е гомогенаты тканей осветляли путем центрифугирования при 10 000 об/мин (Microfuge 16, Beckman Coulter, Великобритания). Аликвоты гомогенатов и назальных смывов использовали для определения количества РНК вируса. Сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови при 3000 об/мин (СМ-6М, ELMI, Латвия).

Содержание РНК вируса SARS-CoV-2 в биологических образцах определяли набором «РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия). Синтез кДНК из выделенной РНК проводили с использованием реагентов для реакции обратной транскрипции «Реверта-Л» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия), амплификацию фрагментов кДНК вируса SARS-CoV-2, предварительно синтезированных на матрице РНК вируса SARS-CoV-2 в реакции обратной транскрипции, – тест-системой «Вектор-ПЦРпр-2019-nCoV-RG» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия). Количество РНК вируса SARS-CoV-2 в пробах определяли через суррогатный показатель Ct (cycle threshold, порог цикла) – количество циклов, необходимых для того, чтобы флуоресцентный сигнал пересек порог фонового уровня сигнала. Меньшее значение Ct соответствует большей вирусной нагрузке. Согласно инструкции производителя, достоверно положительным считали результат при $Ct \leq 35$. Подтвержденные двумя повторами значения Ct в интервале 35–37 принимали как граничные положительные, при значении $Ct \geq 37$ считали, что исследуемый образец достоверно не содержит вируса.

Инфекционный титр вируса определяли с использованием метода анализа 50%-й цитопатической дозы для культуры тканей. Клетки Vero E6 высевали за 24 ч до заражения в 96-луночные планшеты с посевной дозой $1,5 \times 10^4$ клеток/луночка. В день эксперимента готовили последовательные 10-кратные разведения вируса, каждым из разведений заражали шесть лунок 96-луночного планшета. После 72-часовой инкубации в атмосфере 5 % CO_2 при температуре 37 °С клетки фиксировали 4%-м раствором параформальдегида с последующим окрашиванием 0,1 % генциан-

виолетом. Специфическое поражение монослоя культуры клеток в лунке учитывали как цитопатическое действие. Расчет титра вируса проводили по формуле Рида – Менча и выражали в $Ig TCD_{50}/мл$ [15].

Суммарное содержание антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови морских свинок определяли коммерческим набором «SARS-CoV-2-AT суммарные-ИФА-БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия). Результаты ИФА регистрировали с помощью микропланшетного фотометра Multiskan FC (ThermoFisher Scientific, Финляндия), измеряя оптическую плотность при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения 620 нм. Количественные значения выражали в условных единицах коэффициента позитивности. Проведение ИФА и интерпретация результатов выполнены в соответствии с инструкцией производителя. Титры нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 в образцах сыворотки крови морских свинок оценивали на монослое клеток Vero E6. Образцы сывороток инактивировали в течение 30 мин при 56 °С, затем готовили двухкратные разведения в поддерживающей среде для культивирования клеток, начиная с разведения 1:10. Постановку реакции и оценку результатов осуществляли по стандартной методике [16].

Забор органов у животных осуществляли через 15 суток после заражения или ранее в случае гибели животного в ходе эксперимента; секционный материал пациентов – при вскрытии. Образцы легких фиксировали в 10%-м растворе забуференного формалина («БиоВитрум», Россия) в течение 48 ч и после стандартной проводки заливали в гистомикс. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью микроскопа AxioImager Z1 с использованием программного пакета AxioVision 4.8.2 (Zeiss, ФРГ).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica v13.0. Для парного сравнения экспериментальных и контрольной групп применяли U-критерий Манна – Уитни, для проверки различий между двумя выборками парных измерений массы тела животных – тест Вилкоксона, для сравнения кривых выживаемости животных в эксперименте – тест Манталя – Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

К концу эксперимента масса тела животных снизилась на 7,9 %, у самцов – на 6,2 % ($p = 0,0313$, тест Вилкоксона), у самок – на 9,6 % ($p = 0,0313$, тест Вилкоксона). Температура тела в

группах с учетом пола изменялась незначительно и составляла 38,6–40,3 °С с небольшими среднесуточными колебаниями. Корреляции между увеличением температуры и снижением веса животного не выявлено. Гибель 7 из 12 морских свинок была зарегистрирована на 10-е, 13-е, 14-е (самки) и 11-е, 13-е, 14-е и 15-е (самцы) сутки после заражения. Позже семи суток после заражения РНК вируса SARS-CoV-2 в назальных смывах не определялась. В гомогенатах легких трех павших животных (гибель на 10-е, 11-е и 14-е сутки) обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2. Однако у погибших и выведенных из эксперимента на 15-е сутки животных маркеров коронавируса не обнаружено. Зафиксировано статистически значимое различие ($p = 0,02$, тест Манна – Уитни) значений St назальных смывов между группами самок и самцов на третьи и пятые сутки. В носовой полости самцов регистрировали более высокие показатели вирусной нагрузки (таблица).

В сыворотке крови морских свинок, выведенных из эксперимента на 15-е сутки после заражения, обнаружены антитела к вирусу SARS-CoV-2. У самок показатели коэффициента позитивности в 2 раза превышали показатели самцов. При этом титр нейтрализующих антител, определенный на культуре клеток *Vero E6*, для сывороток крови всех животных составлял 1:100. На аутопсии наблюдали характерную картину острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС): легкие безвоздушные, плотной консистенции, с характерной для COVID-19 темно-красной «лаковой» поверхностью. В кровеносных сосудах, в том числе в легочных артериях и венах, отмечено большое количество обтурирующих тромбов, что указывает в том числе на развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Во всех аутопсийных наблюдениях фиксировали тотальное или субтотальное поражение легких.

При гистологическом исследовании легких выявлен распространенный ателектаз с диффузным поражением паренхимы и сосудов, почти полностью аналогичными структурным изменениям в аутопсийном материале. На первый план выступали острые нарушения кровообращения: внутриальвеолярные кровоизлияния (рисунок, а, б), диффузное плазматическое пропитывание и значительный внутриальвеолярный отек (рисунок, в, г), в просветах кровеносных сосудов видны тотальная агрегация эритроцитов и тромбоз (рисунок, д, е). Поражение легочной паренхимы характеризовалось гипертрофией (вероятно, связанной с колликвационным некрозом) и массивной десквамацией альвеолоцитов, формированием синцитиев, а также выраженной диффузной

периваскулярной (рисунок, ж, з) и перибронхиальной воспалительно-клеточной инфильтрацией. Выявленные структурные изменения легких инфицированных геновариантом альфа SARS-CoV-2 морских свинок соответствовали проявлениям бронхопневмонии и имели сходство с патоморфологией легких пациентов, погибших от COVID-19 [17].

Обсуждение

Активное выделение вируса из носоглотки в первые дни инфекции связано с чувствительностью эпителия верхних дыхательных путей и является эффективной стратегией SARS-CoV-2. Прогрессирование инфекции с репликацией вируса в нижних дыхательных путях и поражением клеток легких сопровождается клиническим ухудшением на 2-й неделе после начала заболевания [18]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 длительное воспаление приводит к нарушению коагуляции и развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Повреждение эндотелия сосудов легких и периферических сосудов вследствие прямого воздействия вируса также является важным индуктором гиперкоагуляции, как и агрессивный иммунный ответ [19].

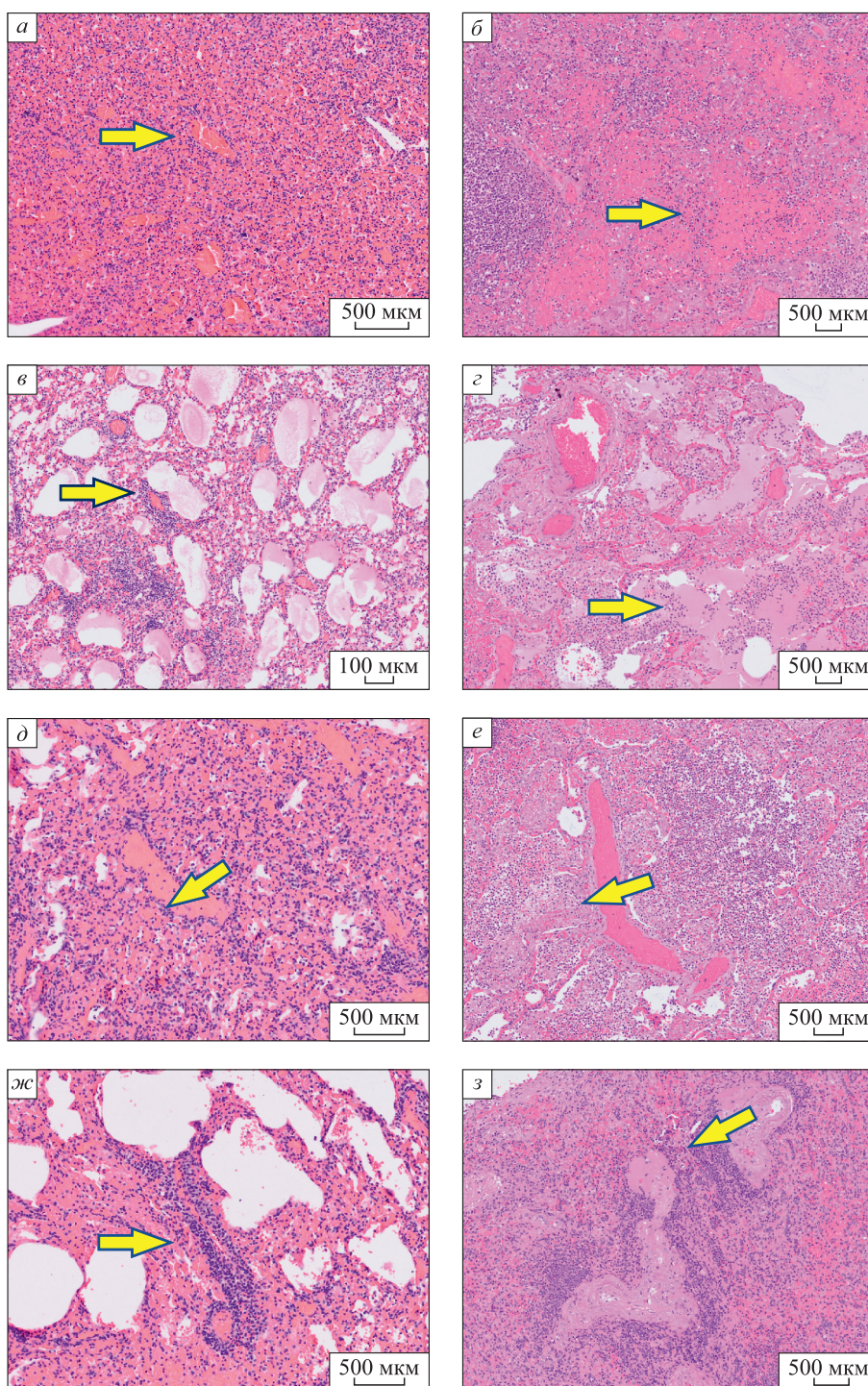
Однако, чтобы понять причины длительного течения COVID-19, необходимо рассмотреть механизмы, позволяющие коронавирусу длительно персистировать в клетках легких. Заражение клеток респираторного тракта SARS-CoV-2 инициируется связыванием поверхностного S-белка с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (ACE2) и последующим слиянием вирусной оболочки и плазмалеммы. Кроме того, S-белок на поверхности инфицированной клетки может взаимодействовать с рецепторами соседних клеток, что приводит к формированию многоядерных клеток – синцитиев, которые способствуют уклонению от иммунитета, распространению вируса и пролонгации воспалительных реакций [20]. Как правило, ассоциированные с S-белком слияние мембран и образование синцитиев связаны с хроническим повреждением легких у пациентов с COVID-19 [21].

Резкое снижение массы тела (на 9,6 %) после заражения и более высокий уровень суммарных антител к SARS-CoV-2 позволяют говорить о более активном инфекционном процессе у самок морской свинки. Подобное различие в динамике изменения массы тела животных различного пола описано и для сирийских хомячков [22]. При этом титр нейтрализующих антител одинаков для всех животных, что может указывать на менее реак-

Параметры сравнения для каждой морской свинки, полученные в динамике эксперимента
Comparison parameters obtained during the experiment for each guinea pig

Показатель	Самцы				Медиана [Q1; Q3]		Самки							Медиана [Q1; Q3]	Тест Ман-на-Уитни
Масса тела (г)															
0-е сутки пз	263	283	262	274	250	256	265 [250; 283]	281	280	285	278	257	263	274 [257; 285]	$p = 0,197$
3-и сутки пз	268	278	263	255	234	258	259 [234; 278]	279	280	273	263	267	262	271 [262; 280]	$p = 0,149$
4-е сутки пз	272	282	270	257	241	264	264 [241; 282]	281	285	276	258	268	268	273 [258; 285]	$p = 0,378$
5-е сутки пз	276	279	267	261	239	265	265 [239; 279]	278	278	272	250	273	273	271 [250; 278]	$p = 0,470$
6-е сутки пз	270	276	261	263	243	258	262 [243; 276]	276	268	265	246	270	278	267 [246; 278]]	$p = 0,296$
7-е сутки пз	265	273	256	267	251	253	261 [251; 273]	272	267	261	238	263	283	264 [261; 283]	$p = 0,630$
15-е сутки пз (либо сутки гибели)	258	259	244	251	238	249	250 [238; 259]	240	253	268	232	251	242	248 [232; 268]	$p = 0,729$
	Тест Вилкоксона, $p = 0,031$						Тест Вилкоксона, $p = 0,031$								
Вирусная нагрузка (Ст)															
Назальный смыв, 3-и сутки пз	19,97	26,43	24,57	26,39	26,38	25,86	26,12 [19,97; 26,43]	26,52	31,45	29,35	33,73	29,75	31,22	30,49 [26,52; 33,73]	$p = 0,002$
Назальный смыв, 5-е сутки пз	27,54	36,32	32,85	26,45	36,03	34,28	33,57 [26,45; 36,32]	33,60	35,00	35,94	31,55	отр	отр	34,30 [31,55; 35,94]	$p = 0,290$
Назальный смыв, 7-е сутки пз	≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37		≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37		
Гомогенаты легких	36,63	≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37	≥ 37		11,33	≥ 37	34,46	≥ 37	≥ 37	≥ 37		
Коэффициент позитивности	–	–	–	–	4,8	1,8	3,3	–	–	–	10,4	8,6	9,2	9,2 [8,6; 10,4]	
Титр нейтрали-зующих антител	–	–	–	–	1:100	1:100	1:100	–	–	–	1:100	1:100	1:100	1:100 [1:100; 1:100]	
Время гибели (сутки пз)	11	13	14	15	15	15	14,5 [11; 15]	10	13	14	15	15	15	14,5 [10; 15]	Тест Мангеля–Кокса, $p = 0,721$

Примечание. пз – после заражения.



Структурные изменения легких морских свинок, инфицированных геновариантом альфа SARS-CoV-2 (а, в, д, ж), и аутопсий пациентов, погибших от бронхопневмонии в исходе COVID-19 (б, г, е, з): ателектаз легкого, массивные внутриальвеолярные кровоизлияния (а, б); диффузное плазматическое пропитывание и значительный внутриальвеолярный отек (в, г); агрегация эритроцитов (следаж) и тромбы в кровеносных сосудах (д, е); выраженная диффузная периваскулярная воспалительно-клеточная инфильтрация (ж, з). Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином

Structural changes in the lungs of guinea pigs infected with the SARS-CoV-2 alpha variant (a, в, д, ж) and autopsies of patients who died from bronchopneumonia as a result of COVID-19 (б, г, е, з): lung atelectasis, massive intra-alveolar hemorrhages (a, б); diffuse plasma impregnation and significant intra-alveolar edema (в, г); erythrocyte aggregation (следаж) and thrombi in blood vessels (д, е); pronounced diffuse perivascular inflammatory cellular infiltration (ж, з). Paraffin sections, stained with hematoxylin and eosin

тогенный иммунный ответ и большую чувствительность самцов морской свинки к изучаемому коронавирусу, что прежде всего связано с протективной функцией эстрогенов [10] и характерно для многих модельных животных [23]. Гендерные особенности клинических проявлений описаны как у пациентов с COVID-19 [24], так и у наиболее чувствительных животных, используемых для изучения SARS-CoV-2, – сирийских хомячков [25]. Это указывает на необходимость стратифицированной рандомизации при формировании экспериментальных групп с учетом пола используемых животных как основного признака, существенно влияющего на результаты исследования. Использование морских свинок одного пола позволит снизить разброс получаемых данных. В то же время результаты, полученные в группах, состоящих из самцов и самок, будут более достоверными, несмотря на наличие высокой дисперсии.

Отсутствие маркеров коронавируса или их незначительное количество в гомогенатах легких животных свидетельствует о том, что гибель вызвана не прямым цитопатическим эффектом, а развивающимися в динамике иммунными и воспалительными реакциями организма и, как следствие, системной воспалительной реакцией – ОРДС [26]. Для сравнения, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ухудшение состояния наступает через 7–14 суток после начала заболевания, и от появления первых симптомов до развития ОРДС проходит в среднем 8 суток [27].

В исследованиях вируса SARS-CoV-2 на морских свинках в носовых раковинах или легких ни одного из инфицированных животных на 3-й и 6-й день после заражения титрованием методом бляшек в культуре клеток VeroE6/TMPRSS2 вирус не обнаружен [28]. При этом ежедневные измерения с помощью системы плетизмографии «whole-body» выявили тенденцию увеличения частоты дыхания при уменьшении объема выдыхаемого воздуха. Гистологические исследования легких, к сожалению, не проводились. Изменение функции дыхания экспериментальных животных, по нашему мнению, может быть связано с цитотоксическим действием S-белка коронавируса на ткани легких.

Показано, что интраназальное введение S1-субъединицы поверхностного белка SARS-CoV-2 вызывало повреждения легких, такие как утолщение перегородки, инфильтрация нейтрофилов, отек и очаговое кровоизлияние у всех животных из трех протестированных мышинных линий [29]. S-белок может взаимодействовать с макрофагами и индуцировать рекрутирование и NETоз нейтрофилов [30]. Кроме того, отмечена лихорадка,

повышение содержания IL-6 в легких, аритмия и нарушение двигательной активности, т.е. были представлены некоторые из важных симптомов COVID-19 [31].

S-белок при связывании с рецепторами ACE2 не только влияет на тканевые процессы, но и оказывает цитотоксическое действие на клетки за счет взаимодействия с генами-супрессорами рака BRCA и p53, повреждения митохондрий, коагулопатии вследствие прямого контакта с клеточными белками, а также нейротоксичности в результате накопления, распространения и реконфигурации прионных белков в их патологическую форму. Накопление S-белка в клетках может иметь токсические и апоптотические последствия [32]. Однако эти процессы не могут протекать без экспрессии растворимого S-белка инфицированными клетками и минимальной репликации вируса в альвеолоцитах 2 типа [33], что и было показано в нашем исследовании.

Высокая степень гомологии структурных изменений легких указывает на сходство инфекционного процесса у человека и морской свинки. В легких наблюдаются проявления альвеоларно-геморрагического синдрома, вызванные прямым цитопатическим действием вируса на альвеолоциты и эндотелий капилляров, что отмечено у пациентов с COVID-19 [34], при заражении сирийских хомячков высокими дозами вирусной нагрузки SARS-CoV-2 [6] и показано при моделировании многих респираторных инфекционных заболеваний [35]. Выявлены ярко выраженная консолидация легочной паренхимы, утолщение межальвеоларных перегородок за счет отека и воспалительной инфильтрации, что характерно и для пациентов с COVID-19 [34], и для других животных моделей. Так, подобные особенности инфекционного процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2, мы наблюдали в классической модели COVID-19 – у сирийских хомячков при низких дозах вирусной нагрузки [6]. Подобное влияние вирус-индуцированного воспаления на тяжесть инфекционного процесса показано, хотя и в меньшей степени, для вируса гриппа [36]. Кроме того, наличие синцитиев среди патоморфологических признаков повреждений легких указывает на хронизацию процесса [21] и позволяет объяснить высокую вирусную нагрузку в тканях легких одной из самок на 10-е сутки после инфицирования.

Таким образом, моделирование на морских свинках инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2, с большой степенью гомологии соответствует выраженности структурных изменений паренхимы и сосудов легких пациентов с COVID-19.

Заключение

Исследованы гистологические изменения легких и ряд параметров инфекционного процесса, вызванного геновариантом альфа-вируса SARS-CoV-2, у морских свинок. Обнаружены гендерные особенности течения инфекционного процесса, что важно учитывать при формировании экспериментальных групп. На аутопсийном клиническом и экспериментальном материале показано сходство гистологических изменений легких, характерных для пациентов с COVID-19 при длительном течении, приводящих к тяжелым и летальным исходам, и морских свинок при коронавирусной инфекции, что позволяет рекомендовать данных животных как модель COVID-19 с целью разработки средств профилактики и лечения.

Список литературы / References

1. Li L., Shi K., Gu Y., Xu Z., Shu C., Li D., Sun J., Cong M., Li X., Zhao X., ... Gao G.F. Spike structures, receptor binding, and immune escape of recently circulating SARS-CoV-2 Omicron BA.2.86, JN.1, EG.5, EG.5.1, and HV.1 sub-variants. *Structure*. 2024;32(8):1055–1067.e6. doi: 10.1016/j.str.2024.06.012
2. Alam M.S. Insight into SARS-CoV-2 Omicron variant immune escape possibility and variant independent potential therapeutic opportunities. *Heliyon*. 2023;9(2):e13285. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13285
3. Sutton T.C., Subbarao K. Development of animal models against emerging coronaviruses: From SARS to MERS coronavirus. *Virology*. 2015;479-480:247–258. doi: 10.1016/j.virol.2015.02.030
4. Sun S.H., Chen Q., Gu H.J., Yang G., Wang Y.X., Huang X.Y., Liu S.S., Zhang N.N., Li X.F., Xiong R., ... Wang Y.C. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Cell. Host. Microbe*. 2020;28(1):124–133.e4. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.020
5. Dolskiy A.A., Gudymov A.S., Taranov O.S., Grishchenko I.V., Shitik E.M., Prokopov D.Y., Soldatov V.O., Sobolevskaya E.V., Bodnev S.A., Danilchenko N.V., ... Yudkin D.V. The tissue distribution of SARS-CoV-2 in transgenic mice with inducible ubiquitous expression of hACE2. *Front. Mol. Biosci*. 2022;8:821506. doi: 10.3389/fmolb.2021.821506
6. Шиповалов А.В., Кудров Г.А., Томилов А.А., Боднев С.А., Болдырев Н.Д., Овчинникова А.С., Зайковская А.В., Таранов О.С., Ивлева Е.К., Пьянков О.В., Максютлов Р.А. Патогенность вызывающих беспокойство вариантов вируса SARS-CoV-2 для сирийского хомячка. *Пробл. особо опас. инфекций*. 2022;(3):164–169. doi:10.21055/0370-1069-2022-3-164-169
7. Shipovalov A.V., Kudrov G.A., Tomilov A.A., Bodnev S.A., Boldyrev N.D., Ovchinnikova A.S., Zaikovskaya A.V., Taranov O.S., Ivleva E.K., Pyanov O.V., Maksyutov R.A. Pathogenicity of the SARS-CoV-2 virus variants of concern for the syrian golden hamster. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022;(3):164–169. [In Russian]. doi:10.21055/0370-1069-2022-3-164-169
8. Ciurkiewicz M., Armando F., Schreiner T., de Buhr N., Pilchová V., Krupp-Buzimikic V., Gabriel G., von Köckritz-Blickwede M., Baumgärtner W., Schulz C., Gerhauser I. Ferrets are valuable models for SARS-CoV-2 research. *Vet. Pathol*. 2022;59(4):661–672. doi: 10.1177/03009858211071012
9. Cross R.W., Agans K.N., Prasad A.N., Borisevich V., Woolsey C., Deer D.J., Dobias N.S., Geisbert J.B., Fenton K.A., Geisbert T.W. Intranasal exposure of African green monkeys to SARS-CoV-2 results in acute phase pneumonia with shedding and lung injury still present in the early convalescence phase. *Virol. J*. 2020;17(1):125. doi: 10.1186/s12985-020-01396-w
10. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B., Meade-White K., Porter D.P., Schulz J., van Doremalen N., Leighton I., Yinda C.K., Pérez-Pérez L., ... de Wit E. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273–276. doi: 10.1038/s41586-020-2423-5
11. Padilla-Carlin D.J., McMurray D.N., Hickey A.J. The guinea pig as a model of infectious diseases. *Comp. Med*. 2008;58(4):324–340.
12. Supasa P., Zhou D., Dejnirattisai W., Liu C., Mentzer A.J., Ginn H.M., Zhao Y., Duyvesteyn H.M.E., Nutalai R., Tuekprakhon A., ... Screaton G.R. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. *Cell*. 2021;184(8):2201–2211.e7. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.033
13. Saito A., Irie T., Suzuki R., Maemura T., Nasser H., Uriu K., Kosugi Y., Shirakawa K., Sadamasu K., Kimura I., ... Sato K. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*. 2022;602(7896):300–306. doi: 10.1038/s41586-021-04266-9
14. Ковалев А.В., Франк Г.А., Минаева П.В., Тучик Е.С. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19): Временные методические рекомендации. М., 2020. 85 с.
15. Kovalev A.V., Frank G.A., Minaeva P.V., Tuchik E.S. Investigation of deceased persons with suspected coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines. Moscow, 2020. 85 p. [In Russian].
16. Matchett C.A., Marr R., Berard F.M., Cawthon A.G., Swing S.P. The laboratory ferret. Laboratory animal pocket reference. New York: CRC Press, 2012. 128 p.
17. Reed L.J., Muench H. A simple method of estimating fifty per cent endpoints. *Am. J. Hyg*.

1938;27(3):493–497. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a118408

16. Зайковская А.В., Евсеенко В.А., Олькин С.Е., Пьянков О.В. Изучение антигенных свойств штаммов коронавируса SARS-CoV-2, выделенных на территории РФ в 2020–2022 гг., в реакции нейтрализации с использованием гипериммунных сывороток мышей. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(1):37–45. doi: 10.15789/2220-7619-IAF-1998

Zaykovskaya A.V., Evseenko V.A., Olkin S.E., Pyankov O.V. Investigating antigenic features of the SARS-CoV-2 isolated in Russian Federation in 2021–2022 by hyperimmune mouse serum neutralization. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2023;13(1):37–45. [In Russian]. doi: 10.15789/2220-7619-IAF-1998

17. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Черняев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве. *Арх. патол.* 2020;82(4):32–40. doi: 10.17116/patol20208204132

Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Zairatyants O.V., Varyasin V.V., Bykanova A.V., Mishnev O.D., Berezovsky Yu.S., Tishkevich O.A., Gomzikova E.A., Chernyaev A.L., Khovanskaya T.N. Lung pathology of COVID-19 in Moscow. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2020;82(4):32–40. [In Russian]. doi: 10.17116/patol20208204132

18. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C., ... Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x

19. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., ... Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575

20. Rajah M.M., Bernier A., Buchrieser J., Schwartz O. The mechanism and consequences of SARS-CoV-2 spike-mediated fusion and syncytia formation. *J. Mol. Biol.* 2022;434(6):167280. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167280

21. Bussani R., Schneider E., Zentilin L., Collesi C., Ali H., Braga L., Volpe M.C., Colliva A., Zanconati F., Berlot G., ... Giacca M. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine*. 2020;61:103104. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103104

22. Dhakal S., Ruiz-Bedoya C.A., Zhou R., Creisher P.S., Villano J.S., Littlefield K., Ruelas Castillo J., Marinho P., Jedlicka A.E., ... Johns Hopkins COVID-19 Hamster Study Group. Sex differences in lung imaging and SARS-CoV-2 antibody responses in a COVID-19 golden syrian hamster model. *mBio*. 2021;12(4):e0097421. doi: 10.1128/mBio.00974-21

23. Elderman M., Hugenholtz F., Belzer C., Boekschoten M., van Beek A., de Haan B., Savelkoul H., de Vos P., Faas M. Sex and strain dependent differences in mucosal immunology and microbiota composition in mice. *Biol. Sex. Differ.* 2018;9(1):1–18. doi: 10.1186/s13293-018-0186-6

24. Marik P.E., DePerrior S.E., Ahmad Q., Dodani S. Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes. *J. Investig. Med.* 2021;jim-2020-001641. doi: 10.1136/jim-2020-001641

25. Michita R.T., Mysorekar I.U. Golden syrian hamsters as a model for revisiting the role of biological sex differences in SARS-CoV-2 infection. *mbio*. 2021;12(6):e0184821. doi: 10.1128/mBio.01848-21

26. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., ... Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

27. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., ... Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

28. Iwatsuki-Horimoto K., Kiso M., Ito M., Yamayoshi S., Kawaoka Y. Sensitivity of rodents to SARS-CoV-2: Gerbils are susceptible to SARS-CoV-2, but guinea pigs are not. *Npj Viruses*. 2024;2(1):59. doi: 10.1038/s44298-024-00068-8

29. Wei C., Datta P.K., Siegerist F., Li J., Yashwanth S., Koh K.H., Kriho N.W., Ismail A., Luo S., ... Reiser J. SuPAR mediates viral response proteinuria by rapidly changing podocyte function. *Nat. Commun.* 2023;14(1):4414. doi: 10.1038/s41467-023-40165-5

30. Park C., Hwang I.Y., Yan S.L., Vimontpatranon S., Wei D., Van Ryk D., Girard A., Cicala C., Arthos J., Kehl J.H. Murine alveolar macrophages rapidly accumulate intranasally administered SARS-CoV-2 Spike protein leading to neutrophil recruitment and damage. *Elife*. 2024;12:RP86764. doi: 10.7554/eLife.86764

31. Paidi R.K., Jana M., Mishra R.K., Dutta D., Raha S., Pahan K. ACE-2-interacting domain of SARS-CoV-2 (AIDS) peptide suppresses inflammation to reduce fever and protect lungs and heart in mice: Implications for COVID-19 therapy. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):59–70. doi: 10.1007/s11481-020-09979-8

32. Seneff S., Kyriakopoulos A.M., Nigh G., McCullough P.A. A potential role of the spike protein in neurodegenerative diseases: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(2):e34872. doi: 10.7759/cureus.34872

33. Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., Ngoepe M., Laubscher G.J., Lourens P.J., Steenkamp J., Kell D.B., Pretorius E. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis:

Implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci. Rep.* 2021;41(8):BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611

34. Тодоров С.С., Казьмин А.С., Дерибас В.Ю., Тодоров С.С. (мл.). Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19. *Клин. и эксперим. морфол.* 2022;11(2):6–12. doi: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12

Todorov S.S., Kazmin A.S., Deribas V.Yu., Todorov S.S. Pathological anatomy of lung vessels in COVID-19. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology.* 2022;11(2):6–12. [In Russian]. doi: 10.31088/CEM2022.11.2.6-12

35. Dietert K., Gutbier B., Wienhold S.M., Reppe K., Jiang X., Yao L., Chaput C., Naujoks J., Brack M., Kupke A., ... Gruber A.D. Spectrum of pathogen- and model-specific histopathologies in mouse models of acute pneumonia. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188251. doi: 10.1371/journal.pone.0188251

36. Almansa R., Martínez-Orellana P., Rico L., Iglesias V., Ortega A., Vidaña B., Martínez J., Expósito A., Montoya M., Bermejo-Martin J.F. Pulmonary transcriptomic responses indicate a dual role of inflammation in pneumonia development and viral clearance during 2009 pandemic influenza infection. *PeerJ.* 2017;5:e3915. doi: 10.7717/peerj.3915

Сведения об авторах:

Шиповалов Андрей Владимирович, ORCID: 0000-0003-1201-8307, e-mail: shipovalov_av@mail.ru

Кудров Глеб Александрович, ORCID: 0000-0002-8251-7040, e-mail: kudrov_ga@vector.nsc.ru

Ивлева Елена Константиновна, ORCID: 0000-0003-1194-7219, e-mail: ivleva_ek@vector.nsc.ru

Омигов Владимир Вилорьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2028-6099, e-mail: omigov_vv@vector.nsc.ru

Пьянков Олег Викторович, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3340-8750, e-mail: pyankov_ov@vector.nsc.ru

Зайковская Анна Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0450-5212, e-mail: zaykovskaya_av@vector.nsc.ru

Боднев Сергей Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0599-3817, e-mail: bodnev_sa@vector.nsc.ru

Шульгина Ирина Сергеевна, ORCID: 0000-0002-6850-338X, e-mail: shulgina_is@vector.nsc.ru

Савченко Сергей Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-8525-5883, e-mail: dr.serg62@yandex.ru

Грицингер Валентина Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4119-3569, e-mail: v.gritsinger@mail.ru

Таранов Олег Святославович, ORCID: 0000-0002-6746-8092, e-mail: taranov_os@vector.nsc.ru

Айдагулова Светлана Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Information about the authors:

Andrey V. Shipovalov, ORCID: 0000-0003-1201-8307, e-mail: shipovalov_av@mail.ru

Gleb A. Kudrov, ORCID: 0000-0002-8251-7040, e-mail: kudrov_ga@vector.nsc.ru

Elena K. Ivleva, ORCID: 0000-0003-1194-7219, e-mail: ivleva_ek@vector.nsc.ru

Vladimir V. Omigov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2028-6099, e-mail: omigov_vv@vector.nsc.ru

Oleg V. Pyankov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3340-8750, e-mail: pyankov_ov@vector.nsc.ru

Anna V. Zaykovskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0450-5212, e-mail: zaykovskaya_av@vector.nsc.ru

Sergey A. Bodnev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0599-3817, e-mail: bodnev_sa@vector.nsc.ru

Irina S. Shulgina, ORCID: 0000-0002-6850-338X, e-mail: shulgina_is@vector.nsc.ru

Sergey V. Savchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8525-5883, e-mail: dr.serg62@yandex.ru

Valentina A. Gritsinger, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4119-3569, e-mail: v.gritsinger@mail.ru

Oleg S. Taranov, ORCID: 0000-0002-6746-8092, e-mail: taranov_os@vector.nsc.ru

Svetlana V. Aidagulova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7124-1969, e-mail: asvetvlad@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.01.2025

После доработки 27.03.2025

После повторной доработки 03.06.2025

Принята к публикации 03.06.2025

Received 30.01.2025

Revision received 27.03.2025

Second revision received 03.06.2025

Accepted 03.06.2025

Ассоциация полиморфных локусов генов miR-27a rs895819 и miR-146a rs2910164 с риском развития рака яичников

Э.Т. Аминова¹, Ю.Ю. Федорова¹, А.В. Сагитова¹, Е.А. Андреева¹, Я.В. Валова^{1,2},
А.Х. Нургалиева¹, Р.Р. Фаисханова³, И.Р. Загитов³, А.Р. Романова⁴, Д.Д. Сакаева⁴,
Э.К. Хуснутдинова^{1,5}, Д.С. Прокофьева¹

¹ Уфимский университет науки и технологий
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

² Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека
450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

³ Республиканский клинический онкологический диспансер
450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1

⁴ Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

⁵ Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
Уфимского федерального исследовательского центра РАН
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71

Резюме

Рак яичников остается одной из наиболее частых причин смертности женщин от гинекологического рака во всем мире. Его течение зависит от многих факторов, включая генетические и эпигенетические нарушения. Одними из перспективных прогностических и диагностических маркеров на сегодняшний день при солидных опухолях рассматриваются микроРНК. Цель исследования – анализ ассоциации полиморфных локусов генов микроРНК-27a rs895819 и микроРНК-146a rs2910164 с риском развития рака яичников. **Материал и методы.** Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из периферической крови 150 пациенток с установленным диагнозом «рак яичников» и 153 условно здоровых женщин. Генотипирование проводили путем определения однонуклеотидных полиморфизмов методом KASP. Для попарного сравнения частоты встречаемости генотипов и аллелей у больных раком яичников и в контрольной группе применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2. При наличии статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками проведена оценка отношения шансов (odds ratio, OR) и границ 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Количественные признаки сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни (в случае двух групп) и Краскела – Уоллиса (в случае трех групп). **Результаты.** С помощью сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2910164 гена miR-146a в выборке больных раком яичников и здоровых индивидов установлено, что носительство гомозиготного генотипа GG и аллеля G является рисковым фактором для женщин татарской этнической принадлежности. Достоверных различий при распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs895819 гена miR-27a не выявлено. **Заключение.** Полиморфный локус микроРНК-146a rs2910164 ассоциирован с повышенным риском развития рака яичников у женщин татарской этнической принадлежности.

Ключевые слова: рак яичников, онкогенетика, микроРНК, miR-27a, miR-146a.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по государственному заданию Министерства науки и высшего образования РФ (№ 075-03-2025-407/2).

Автор для переписки. Аминова Э.Т., e-mail: elvira.f91@mail.ru

Для цитирования. Аминова Э.Т., Федорова Ю.Ю., Сагитова А.В., Андреева Е.А., Валова Я.В., Нургалиева А.Х., Фаисханова Р.Р., Загитов И.Р., Романова А.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С. Ассоциация полиморфных локусов генов miR-27a rs895819 и miR-146a rs2910164 с риском развития рака яичников. Сиб. науч. мед. ж. 2025;45(4):151–159. doi: 10.18699/SSMJ20250416

Association of polymorphic loci of genes miR-27a rs895819 and miR-146a rs2910164 with the risk of development of ovarian cancer

E.T. Aminova¹, Yu.Yu. Fedorova¹, A.V. Sagitova¹, E.A. Andreeva¹, Ya.V. Valova^{1,2}, A.Kh. Nurgalieva¹, R.R. Faiskhanova³, I.R. Zagitov³, A.R. Romanova⁴, D.D. Sakaeva⁴, E.K. Khusnutdinova^{1,5}, D.S. Prokofieva¹

¹ Ufa University of Science and Technology

450076, Ufa, Zaki Validi st., 32

² Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

450106, Ufa, Stepana Kuvykina st., 94

³ Republican Clinical Oncological Dispensary

450054, Ufa, Oktyabrya ave., 73/1

⁴ Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia

450008, Ufa, Lenina st., 3

⁵ Institute of Biochemistry and Genetics – Separate Structural Unit of Ufa Federal Research Center of the RAS

450054, Ufa, Oktyabrya ave., 71

Abstract

Ovarian cancer remains one of the most common causes of death from gynecological cancer in women worldwide. Its course depends on many factors, including genetic and epigenetic disorders. MicroRNAs are currently considered one of the most promising prognostic and diagnostic markers for solid tumors. The aim of the study was to analyze the association of polymorphic loci of the microRNA-27a rs895819 and microRNA-146a rs2910164 genes with the risk of developing ovarian cancer. **Material and Methods.** Genotyping was performed by determining single nucleotide polymorphisms using the KASP method. For pairwise comparison of the frequency of occurrence of genotypes and alleles in patients with ovarian cancer and in the control group, the χ^2 test was used for 2×2 contingency tables. If there are statistically significant differences between the compared samples, the odds ratio (OR) and the boundaries of the 95 % confidence interval (95 % CI) were assessed. Quantitative characteristics were compared using the Mann – Whitney test (in the case of two groups) and the Kruskal – Wallis test (in the case of three groups). **Results.** As a result of a comparative analysis of the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic locus rs2910164 of the miR-146a gene in a sample of patients with ovarian cancer and healthy individuals, it was shown that carriage of the homozygous genotype GG and allele G is a risk factor for women of Tatar ethnicity. No significant differences were detected in the distribution of allele frequencies and genotypes of the rs895819 polymorphic locus of the miR-27a gene. **Conclusions.** The polymorphic locus of microRNA-146a rs2910164 is associated with an increased risk of ovarian cancer in women of Tatar ethnicity.

Key words: ovarian cancer, oncogenetics, microRNA, miR-27a, miR-146a.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Financing. The work was carried out according to the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-03-2025-407/2).

Correspondence author. Aminova E.T., e-mail:elvira.f91@mail.ru

Citation. Aminova E.T., Fedorova Yu.Yu., Sagitova A.V., Andreeva E.A., Valova Ya.V., Nurgalieva A.Kh., Faiskhanova R.R., Zagitov I.R., Romanova A.R., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofieva D.S. Association of polymorphic loci of genes miR-27a rs895819 and miR-146a rs2910164 with the risk of development of ovarian cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):151–159. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250416

Введение

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее частых злокачественных новообразований репродуктивных органов у женщин и имеет самый высокий уровень смертности среди всех ги-

некологических опухолей. Так, в России в 2023 г. зарегистрировано 14 023 новых случая заболевания и 6996 летальных исходов [1]. На момент постановки диагноза примерно у 70 % пациенток наблюдается запущенная стадия заболевания, и большинство из них устойчивы к лечению препа-

ратами на основе платины, что приводит к низкой пятилетней выживаемости (50,8 %) [2].

В обеспечении патогенеза и метастазирования рака яичников участвует целый ряд генов и сигнальных путей, а также эпигенетические регуляторные механизмы, в состав которых входят микроРНК – одноцепочечные короткие некодирующие молекулы РНК длиной от 19 до 25 нуклеотидов, которые связываются с мРНК-мишенями и регулируют их экспрессию [3]. Благодаря своей широкой регуляторной активности микроРНК участвуют во множестве клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию, ангиогенез и метастазирование. Регуляция микроРНК может нарушаться при различных типах злокачественных новообразований, считается, что они могут функционировать как онкогены или супрессоры опухолей в зависимости от генов-мишеней [4]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов микроРНК могут приводить к ряду функциональных последствий, включая развитие, прогрессирование и метастазирование рака.

Ген микроРНК *miR-27a* локализован на хромосоме 19 (локус 19q13.13) и кодирует онкогенную молекулу длиной 78 п.о. Однонуклеотидный полиморфизм п.40А>G (rs895819), расположенный в петле пре-микроРНК, может менять ее вторичную структуру и, как следствие, снижать экспрессию микроРНК. Установлено, что носительство мутантной аллели этого полиморфного локуса является маркером пониженного риска развития рака [5]. При РЯ изучены некоторые важные мишени *miR-27a*, такие как ген *APAF1* [6], белковый продукт которого (фактор активации апоптотической протеазы-1) является ключевым регулятором апоптоза и играет важную роль в химиотерапевтической резистентности, и *FBLN5*, кодирующий антипролиферативный фактор фибулин-5 [7]. Функциональные исследования установили, что *miR-27a* напрямую связывается с геном *FBLN5*, угнетает его экспрессию и, как следствие, ингибирует инвазию и миграцию опухолевых клеток при РЯ, подавляя эпителиально-мезенхимальный переход [7].

Исследования, проведенные на различных типах рака, указывают на двойную роль *miR-146a* в прогрессировании и ингибировании роста опухоли. Ряд исследований *in vitro* продемонстрировал, что *miR-146a* действует как супрессор опухоли при РЯ [8, 9]. Так, R. Chen et al. обнаружили, что экспрессия *miR-146a* положительно коррелирует с экспрессией мРНК CD8 при многих типах рака, включая серозный РЯ высокой степени злокачественности, и предоставили доказательства того, что повышенная экспрессия *miR-146a*

в мышинных моделях РЯ ID8-p53^{-/-} и IG10 может значительно снизить рост опухоли [10], улучшив противоопухолевый иммунный ответ за счет снижения инфильтрации опухоли иммуносупрессивными нейтрофилами и увеличения инфильтрации Т-клетками CD8⁺. Дальнейшее исследование показало, что *miR-146a* нацелена на адаптерные белки интерлейкин-1 (IL-1), рецептор-ассоциированную киназу-1 (IRAK1) и фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6), ключевые компоненты сигнального пути NF-κB и его ингибирование снижает продукцию хемоаттрактанта CXCL1 (хемокиновый лиганд-1 с мотивом CXC), который опосредует рекрутирование нейтрофилов. Сложное взаимодействие между *miR-146a* и микроокружением опухоли подчеркивает ее потенциал в качестве терапевтической мишени для повышения эффективности иммунотерапии [10]. Однонуклеотидная замена п.303C>G (rs2910164) в предшественнике микроРНК *miR-146a* приводит к изменению пары C:U на пару G:U, что влияет на целостность и экспрессию зрелой *miR-146a* и ее целевых генов [11].

Цель исследования – изучение ассоциации полиморфных локусов генов микроРНК *miR-27a* rs895819 и *miR-146a* rs2910164 с риском развития рака яичников.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования послужили образцы ДНК, выделенные из периферической крови 150 пациенток с установленным диагнозом РЯ и 153 условно здоровых женщин. Забор периферической венозной крови проводили сотрудники Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ (г. Уфа) и онкологического отделения Городской клинической больницы № 1 (г. Стерлитамак). На проведение исследования получено добровольное информированное согласие от всех участников, разрешение этического комитета Института биохимии и генетики – обособленного структурного подразделения Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Средний возраст манифестации заболевания составил 51 год. Репродуктивная функция на момент постановки диагноза сохранена у 38 % пациенток, в состоянии менопаузы – 62 % больных. Случаи заболевания РЯ и/или рака молочной железы (РМЖ) в семье обнаружены в 1,3 % случаев. Одностороннее поражение яичников выявлено у 40,9 % пациенток, у 59,1 % женщин были поражены оба яичника. I стадия опухолевого процесса установлена у 17,1 % пациенток, II – у 36,6 %; III – у 39,3 % и IV стадия – у 7,1 % женщин с данным заболеванием.

В исследование включены пациентки с эпителиальным РЯ – 86 % и неэпителиальными опухолями – 14 %. Среди женщин с диагностированным эпителиальным РЯ (86 %) в 67,2 % случаев обнаружены серозные опухоли, в 22,4 % – муцинозные, в 6,4 % – смешанные, в 1,6 % – светлоклеточные, 1,6 % – недифференцированный РЯ и в 0,8 % – эндометриоидные. Среди больных с неэпителиальным РЯ (14 %) у 52,4 % женщин диагностированы гранулезоклеточные опухоли, у 24 % – герминогенные, у 9,5 % – эмбриональный рак, у 4,8 % – плоскоклеточный рак, у 4,8 % – стромальные и у 4,8 % – дисгерминома. Высокая степень дифференцировки опухоли (G1-G2) установлена у 50,8 % больных РЯ, низкая (G3-G4) – у 23 %. Степень дифференцировки опухолевых клеток не установлена у 26,2 % женщин. По этнической принадлежности группа больных РЯ распределена следующим образом: русские – 54 %, татары – 28 %, украинцы – 4,7 %, башкиры – 4 %, чуваша – 2,7 %, другие этнические группы – 2,7 %, метисы – 3,9 %. Контрольную группу составляют женщины в возрасте от 20 до 75 лет, средний возраст 43 года. По этническому составу контрольная группа имела следующее распределение: русские – 38 %, татары – 30 %, башкиры – 24,6 %, чуваша – 2,2 %, украинцы – 1,5 %, другие этнические группы – 2,2 %, метисы – 1,5 %.

Генотипирование проводили путем определения SNP методом KASP (ООО «Максим Медикал», Москва), основанным на конкурентной аллель-специфической ПЦР и позволяющим определить замену, вставку или делецию специфического участка. К 2 мкл образца ДНК с концентрацией 15–30 нг/мкл добавляли 0,14 мкл смеси специфических к SNP праймеров, 5,0 мкл 2-кратной реакционной смеси (мастермикс) и 2,86 мкл деионизированной воды, затем проводили ПЦР с последующим считыванием флуоресценции по конечной точке на приборе CFX96 Real-time PCR Detection System (Bio-Rad, США)

по программе: 94 °C – 15 мин, 94 °C – 20 с, 60 °C – 1 мин (со снижением каждого цикла на 0,6 °C (10 циклов)); 94 °C – 20 с, 55 °C – 60 с (26 циклов). Анализ и учет полученных результатов ПЦР осуществляли с использованием программного обеспечения Bio-Rad CFX Maestro. Двухаллельная дискриминация достигается за счет конкурентного связывания двух аллель-специфических прямых праймеров. Дискриминацию аллелей для определения генотипов проводили по значениям RFU (относительные единицы флуоресценции) для каналов FAM и HEX (табл. 1).

Для попарного сравнения частоты встречаемости генотипов и аллелей у больных РЯ и в контрольной группе применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2. При наличии статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками оценивали отношение шансов (odds ratio, OR) и границы 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Количественные признаки (возраст возникновения заболевания) сравнивали по критерию Манна – Уитни (в случае двух групп) и Краскела – Уоллиса (в случае трех групп). Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакетов прикладных программ SPSS v.23.0, MS Office Excel 2013 (Microsoft).

Результаты

Исследование полиморфных локусов генов miR-27a rs895819 и miR-146a rs2910164 проводили на выборке образцов ДНК, полученных от больных РЯ и здоровых индивидов. Наблюдаемое распределение частот генотипов по обоим полиморфным локусам соответствовало ожидаемым из уравнения Харди – Вайнберга. Группы больных РЯ и здоровых доноров сравнивали по ряду признаков. Установлено, что риск развития РЯ значительно повышается у женщин старше 50

Таблица 1. Последовательность нуклеотидов исследуемых локусов генов miR-27a и miR-146a

Table 1. Nucleotide sequence of the studied loci of the miR-27a and miR-146a genes

Ген	Последовательность ДНК	FAM Аллель	HEX Аллель
miR-27a	GGAGGTGAGGGCCTGGGGGGCGGAACCTAGCCACTGTGAACACG ACTTGG[C/T] GTGGACCCTGCTCACAAGCAGCTAAGCCCTGCTCC TCAGGCCAGGCACAG	C	T
miR-146a	CCTGGACTGCAAGGAGGGGTCTTTGCACCATCTCTGAAAAGCCGA TGTGTATCCTCAGCTTTGAGAACTGAATTCCATGGGTGTGTCACT GTCAGACCT[C/G]TGAAATTCAGTTCTTCAGCTGGGATATCTCTGT CATCGTGGGCTTGAGGACCTGGAGAGAGTAGATCCTGAAGAACTT TTTCAGTCTGCTGAAGAGCTTGGAAGACTGGAGACAGAAGGC	C	G

лет, что связано с наступлением менопаузы [12]. Вследствие этого происходит гормональная перестройка организма, снижается иммунная защита, изменяются биологически активные процессы в организме, что ведет к повышению риска возникновения различных заболеваний, в том числе онкологических. В связи с этим нами проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных локусов среди женщин, находящихся в пре- и постменопаузе. Для оценки ассоциации данных полиморфных вариантов с тяжестью течения заболевания группа больных была разделена на подгруппы на основе общепринятой TNM-классификации. Учитывались такие характеристики, как наличие и отсутствие метастазов в отдаленные органы, распространение метастазов в регионарные лимфатические узлы и степень дифференцировки опухоли (степень злокачественности). Кроме того, проводили сравнение с учетом гистологического типа опухолей.

Учитывая этническую неоднородность выборки, на первом этапе работы мы провели ассоциативные исследования по обоим полиморфным локусам, включив самые многочисленные в наших выборках этнические группы – русские и татары. Поскольку при изучении однонуклеотидной замены *rs895819* гена *miR-27a* статистически значимых различий между сравниваемыми выборками не установлено, мы провели анализ в общей выборке. При этом нами также не обнаружено ассоциации изучаемого полиморфного локуса с риском развития заболевания. При анализе распределения частот генотипов полиморфного локуса *rs895819* гена *miR-27a* обнаружено, что частота встречаемости гомозиготного генотипа ТТ незначительно выше в группе контроля (57,52 %) по сравнению с группой больных (54 %). Гомозиготный генотип по минорному аллелю *rs895819**СС встречался с частотой 9,33 % среди больных РЯ и с частотой 10,46 % – среди здоровых индивидов, гетерозиготный генотип *rs895819**ТС – с частотой 36,67 и 32,03 % соответственно. При сравнении частот аллелей полиморфного локуса *rs895819* гена *miR-27a* между больными и контролем также не выявлено существенных различий, аллель Т встречался с частотой 72,33 и 73,53 % соответственно, минорный аллель С – с частотой 27,67 и 26,47 %. В результате сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса в группе больных РЯ в зависимости от менопаузального статуса, гистологического типа опухоли и тяжести течения заболевания (наличие и отсутствие метастазов в отдаленные органы, в регионарные лимфоузлы, степень дифференци-

ровки опухоли) нами также не обнаружено ассоциации изучаемого ДНК-локуса с риском развития заболевания ($p > 0,05$).

При разделении общей выборки с учетом этнической принадлежности обнаружено, что носительство гомозиготного генотипа GG и аллеля G другого полиморфного локуса *rs2910164* гена *miR-146a* служит маркером повышенного риска развития заболевания для татарок, OR = 2,58, 95 % ДИ 1–6,33, $p = 0,0036$ и OR = 2,32, 95 % ДИ 1,11–4,86, $p = 0,023$ соответственно (табл. 2). При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса в группе пациенток с учетом этнического происхождения в зависимости от менопаузального статуса, гистологического типа опухоли и тяжести течения заболевания (наличие и отсутствие метастазов в отдаленные органы, в регионарные лимфоузлы, степень злокачественности опухоли) его ассоциации с риском развития РЯ не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ вариативности количественных показателей (возраста, в котором был поставлен диагноз РЯ) в зависимости от генотипов полиморфных локусов *rs2910164* гена *miR-146a* и *rs895819* гена *miR-27a* показал отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми группами пациентов, носителей различных генотипов по данным полиморфизмам ($p > 0,05$).

Обсуждение

МикроРНК представляют собой группу некодирующих одноцепочечных РНК, которые действуют как негативные регуляторы экспрессии генов. Поскольку микроРНК участвуют в различных биологических процессах, а также в посттранскрипционной регуляции генов, было показано, что их дисрегуляция посредством генетических или эпигенетических модификаций может способствовать развитию рака. В некоторых исследованиях отмечаются заметные изменения в уровне экспрессии микроРНК у больных РЯ, что позволяет рассматривать их в качестве диагностических и прогностических биомаркеров [13]. Установлено, что SNP в генах микроРНК могут влиять на процесс транскрипции на нескольких уровнях, включая первичную транскрипцию, созревание и процессинг пре-микроРНК, а также формирование вторичных структур и изменения в сайтах связывания микроРНК. Все это может влиять на риск развития рака, эффективность лечения и выживаемость пациентов.

МикроРНК-27a играет важную роль в развитии опухоли, контролируя гены, участвующие в пролиферации клеток, апоптозе, дифференци-

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2910164 в гене miR-146a у больных РЯ и здоровых женщин в зависимости от этнической принадлежности**Table 2.** Distribution of allele frequencies and genotypes of the rs2910164 polymorphic locus in the miR-146a gene in patients with ovarian cancer and healthy women depending on ethnicity

Генотип	Аллель	Татары		Русские	
		Больные РЯ	Контроль	Больные РЯ	Контроль
GG	n_i	29	19	43	30
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	69,05 $\pm$ 7,13 (52,91–82,38)	46,34 $\pm$ 7,79 (30,66–62,58)	53,09 $\pm$ 5,54 (41,67–64,27)	58,82 $\pm$ 6,89 (44,17–72,42)
	χ^2	4,39		0,22	
	p	0,036		0,641	
	OR (95 % ДИ)	2,58 (1,05–6,33)		0,79 (0,39–1,61)	
GC	n_i	12	18	35	16
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	28,57 $\pm$ 6,97 (15,72–44,58)	43,90 $\pm$ 7,75 (28,47–60,25)	43,21 $\pm$ 5,50 (32,24–54,69)	31,37 $\pm$ 6,50 (19,11–45,89)
	χ^2	2,11		1,38	
	p	0,146		0,24;	
	OR (95 % ДИ)	0,51 (0,21–1,27)		1,66 (0,80–3,48)	
CC	n_i	1	4	3	5
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	2,38 $\pm$ 2,35 (0,06–12,57)	9,76 $\pm$ 4,63 (2,72–23,13)	3,70 $\pm$ 2,10 (0,77–10,44)	9,80 $\pm$ 4,16 (3,26–21,41)
	χ^2	1,99		1,11	
	p	0,157		0,29	
	OR (95 % ДИ)	0,23 (0,02–2,11)		0,35 (0,08–1,55)	
G	n_i	70	56	121	76
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	83,33 $\pm$ 4,07 (73,62–90,58)	68,29 $\pm$ 5,14 (57,08–78,13)	74,69 $\pm$ 3,42 (67,27–81,19)	74,51 $\pm$ 4,32 (64,92–82,62)
	χ^2	5,13		0,01	
	p	0,023		0,91	
	OR (95 % ДИ)	2,32 (1,11–4,86)		1,01 (0,57–1,78)	
C	n_i	14	26	41	26
	$p_i \pm s_p$ (95 % ДИ)	16,67 $\pm$ 4,07 (9,42–26,38)	31,71 $\pm$ 5,14 (21,87–42,92)	25,31 $\pm$ 3,42 (18,81–32,73)	25,49 $\pm$ 4,32 (17,38–35,08)
	χ^2	5,13		0,01	
	p	0,023		0,91	
	OR (95 % ДИ)	0,43 (0,21–0,90)		0,99 (0,56–1,75)	

ровке, регуляции клеточного цикла и устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. Впервые она обнаружена при РМЖ как онкогенная микроРНК, поскольку ее высокая экспрессия увеличивала долю клеток на стадии G2/M [14]. Данная микроРНК выполняет не только онкогенную функцию при РМЖ [15], гепатоцеллюлярной карциноме [16], раке толстой кишки [17], плоскоклеточном раке пищевода [18], но также действует как супрессор опухоли при раке желудка [19], раке легких [20] и раке мочевого пузыря [21]. Показано, что повышенная экспрессия miR-27a свя-

зана с неблагоприятным прогнозом у пациенток с РЯ [22].

На сегодняшний день накоплено значительное количество литературных данных, в которых оценивается роль полиморфизма p.40A>G (rs895819) гена miR-27a в развитии злокачественных новообразований различной локализации. Так, согласно метаанализу, проведенному Y. Liu et al., европеоиды с генотипом rs895819*AA имеют повышенный риск развития РМЖ, тогда как аллель G и генотип AG служат маркерами пониженного риска [5]. В исследовании S. Sanguansin

et al., напротив, не обнаружена взаимосвязь полиморфного локуса *rs895819* с риском развития РМЖ у тайских пациентов. Однако авторами работы отмечено, что носительство генотипов AG и GG данного локуса ассоциировано с определенными клиническими параметрами пациентов, а именно высокой степенью злокачественности опухоли, положительным статусом прогестеронового рецептора, а также с тройным негативным рецепторным статусом [23]. В результате исследования, проведенного G. Chen et al., установлено, что генотипы AG и GG полиморфизма *rs895819* гена *miR-27a* статистически значимо связаны со снижением риска развития рака шейки матки у китаянок. Стратифицированный анализ также продемонстрировал, что данные генотипы являются протективными для пациенток моложе 49 лет, для женщин с I клинической стадией и для лиц с меньшим количеством аборт. Кроме того, выявлена ассоциация данного полиморфизма со снижением риска у пациенток старше 49 лет, женщин в постменопаузе и у рожавших женщин [24]. В нашем исследовании не обнаружено ассоциации полиморфного локуса *rs895819* с риском развития РЯ.

MiR-146a была описана как модулятор дифференцировки и функции врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено, что она имеет решающее значение для функционирования Т-регуляторных клеток, а также усиливает воспалительную реакцию макрофагов. Связь между *miR-146a* и иммунным ответом может влиять на солидные опухоли [11]. Предыдущие исследования выявили множество генов, которые важны для восстановления ДНК и обладают супрессорной активностью в отношении опухолей, и на которые непосредственно воздействует *miR-146a*: включают *DDIT3* (транскрипт 3, индуцируемый повреждением ДНК), *FANCM* (анемия Фанкони, группа комплементации M), супрессор опухоли Мерлина, *NME1* (нуклеозиддифосфаткиназа-1 *NME/NM23*), *SMAD4*, *FLAP* (белок, активирующий 5-липоксигеназу), *HTT* (хантингтин), *CADM2* (молекула клеточной адгезии-2), *IRAK1* (киназа-1, связанная с рецептором ИЛ-1), *TRAF6* (фактор, связанный с рецептором фактора некроза опухоли-6) и *NUMB* (эндоцитарный адаптерный белок *NUMB*) [25].

Установлено, что наиболее изученный полиморфизм *rs2910164* гена *miR-146a* ассоциирован с рядом онкологических заболеваний. Однако результаты относительно взаимосвязи данного локуса с риском развития РЯ неоднозначны. Так, в работе, проведенной X.C. Sun et al., обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа *rs2910164*GG* с повышенным риском развития

РЯ [26]. J. Lukács et al. не выявили взаимосвязи данного локуса с риском развития серозного РЯ высокой степени злокачественности [27]. Согласно недавнему метаанализу, проведенному H. Liu et al., аллель G полиморфного локуса *rs2910164* ассоциирована с повышенным риском развития РЯ [28]. В целом, полученные нами данные согласуются с результатами предыдущих авторов. Установлено, что носительство гомозиготного генотипа GG и аллеля G полиморфного локуса *rs2910164* является рисковым фактором для женщин татарской этнической принадлежности.

Для получения содержательных и достоверных результатов нами были учтены следующие ограничительные предпосылки. Так, для применения выбранных статистических методов анализа теста χ^2 и отношения шансов важен размер выборки. Чем меньше размер исследуемых групп, тем меньше вероятность того, что они будут репрезентативными. В нашем исследовании представленные выборки репрезентативны. Для проведения последующих статистических анализов в ассоциативных исследованиях важно соответствие распределения генотипов изучаемых полиморфных локусов для «контролей» равновесию Харди – Вайнберга. В данном исследовании наблюдаемое распределение частот генотипов по обоим полиморфным локусам соответствовало ожидаемому из уравнения Харди – Вайнберга. Кроме того, в исследованиях типа «случай–контроль» ограничением выступает выбор контрольной группы. В настоящем проекте контрольная группа соответствует группе больных и представлена условно здоровыми женщинами из популяции, без онкологических заболеваний на момент забора крови.

Заключение

Полиморфный локус микроРНК-146a *rs2910164* ассоциирован с повышенным риском развития РЯ у женщин татарской этнической принадлежности. Однако, учитывая, что частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов могут отличаться в различных этнических группах, для подтверждения наших данных необходимы репликативные исследования на расширенных выборках.

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 им. П.А. Герцена, 2024. 276 с.
- Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O.

Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, 2024. 276 p. [In Russian].

2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Available at: clck.ru/3MB8xD

3. Zhang R., Siu M.K.Y., Ngan H.Y.S., Chan K.K.L. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(19):12041. doi: 10.3390/ijms231912041

4. Талипов О.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Воротников И.К., Казаков А.М., Логинов В.И., Казубская Т.П., Винокуров М.С., Осипова А.А., Бердова Ф.К. Метилирование генов супрессорных микроРНК при раке молочной железы. *Онкогинекология*. 2020;(2):14–22. doi: 10.52313/22278710_2020_2_14

Talipov O.A., Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Vorotnikov I.K., Kazakov A.M., Loginov V.I., Kazubskaya T.P., Vinokurov M.S., Osipova A.A., Berdova F.K. Methylation of suppressor microRNA genes in breast cancer. *Onkoginekologiya = Oncogynecology*. 2020;(2):14–22. [In Russian]. doi: 10.52313/22278710_2020_2_14

5. Liu Y., Gui Y.F., Liao W.Y., Zhang Y.Q., Zhang X.B., Huang Y.P., Wu F.M., Huang Z., Lu Y.F. Association between miR-27a rs895819 polymorphism and breast cancer susceptibility: Evidence based on 6118 cases and 7042 controls. *Medicine (Baltimore)*. 2021;15;100(2):e23834. doi: 10.1097/MD.00000000000023834

6. Feng L., Shen F., Zhou J., Li Y., Jiang R., Chen Y. Hypoxia-induced up-regulation of miR-27a promotes paclitaxel resistance in ovarian cancer. *Bio-sci. Rep.* 2020;40(4):BSR20192457. doi: 10.1042/BSR20192457

7. Li R., Wu H., Jiang H., Wang Q., Dou Z., Ma H., Yan S., Yuan C., Yang N., Kong B. FBLN5 is targeted by microRNA-27a-3p and suppresses tumorigenesis and progression in high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncol. Rep.* 2020;44(5):2143–2151. doi: 10.3892/or.2020.7749

8. Qiu L., Wang J., Chen M., Chen F., Tu W. Exosomal microRNA-146a derived from mesenchymal stem cells increases the sensitivity of ovarian cancer cells to docetaxel and taxane via a LAMC2-mediated PI3K/Akt axis. *Int. J. Mol. Med.* 2020;46(2):609–620. doi: 10.3892/ijmm.2020.4634

9. Takamizawa S., Kojima J., Umezaki T., Kuroda M., Hayashi S., Maruta T., Okamoto A., Nishi H. MiR-146a-5p and miR-191-5p as novel diagnostic marker candidates for ovarian clear cell carcinoma. *Mol. Clin. Oncol.* 2023;20(2):14. doi: 10.3892/mco.2023.2712

10. Chen R., Coleborn E., Bhavsar C., Wang Y., Alim L., Wilkinson A.N., Tran M.A., Irgam G., Atluri S., Wong K., ... Wu S.Y. miR-146a inhibits ovarian tumor growth *in vivo* via targeting immunosuppressive neutrophils and enhancing CD8(+) T cell infiltration. *Mol. Ther. Oncolytics*. 2023;31:100725. doi: 10.1016/j.omto.2023.09.001

11. Trujillo-Fernández Y.G.V., Yzabal-Barbedillo C., Saucedo-Sarín A.M., Tovar-Jácome C.J., Godínez-Rodríguez M.Y., Barros-Núñez P., Gallegos-Arreola M.P., Juárez-Vázquez C.I., Pineda-Razo T.D., Marín-Contreras M.E., Rosales-Reynoso M.A. Functional variants in microRNAs (rs895819, rs11614913 and rs2910164) are associated with susceptibility and clinicopathological features in Mexican patients with colorectal cancer. *Arch. Iran. Med.* 2023;26(8):439–446. doi: 10.34172/aim.2023.67

12. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C.; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24–vi32. doi: 10.1093/annonc/mdt333

13. Мингажева Э.Т., Федорова Ю.Ю., Нурғалиева А.Х., Валова Я.В., Андреева Е.А., Сагитова А.В., Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К., Прокофьева Д.С. Роль микроРНК в патогенезе рака яичников. *Якут. мед. ж.* 2024;(1):81–88. doi: 10.25789/YMJ.2024.85.21

Mingazheva E.T., Fedorova Yu.Yu., Nurgalieva A.Kh., Valova Ya.V., Andreeva E.A., Sagitova A.V., Faishkhanova R.R., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K., Prokofieva D.S. The role of microRNAs in the pathogenesis of ovarian cancer. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2024;(1):80–85. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2024.85.21

14. Mertens-Talcott S.U., Chintharlapalli S., Li X., Safe S. The oncogenic microRNA-27a targets genes that regulate specificity protein transcription factors and the G2-M checkpoint in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer Res.* 2007;67(22):11001–11011. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2416

15. Wu R., Zhao B., Ren X., Wu S., Liu M., Wang Z., Liu W. MiR-27a-3p targeting GSK3beta promotes triple negative breast cancer proliferation and migration through Wnt/beta-catenin pathway. *Cancer Manag. Res.* 2020;12:6241–6249. doi: 10.2147/CMAR.S255419

16. Su Q., Xu Z.X., Xiong M.L., Li H.Y., Xu M.Y., Luo S.Z. The oncogenic miR-27a/BTG2 axis promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma by mediating mitochondrial dysfunction. *Neoplasma*. 2022;69(4):820–831. doi: 10.4149/neo_2022_211227N1837

17. Bi L., Zhou Y., Zhang Y., Zhang X. MiR-27a-3p exacerbates cell migration and invasion in right-sided/left-sided colorectal cancer by targeting TGFBR2/TCF7L2. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2024;70(1):148–154. doi: 10.14715/cmb/2024.70.1.20

18. Maghsudlu M., Farashahi Yazd. E., Amirani T. Increased expression of MiR-27a and MiR-24-2 in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Gastrointest. Cancer*. 2020;51(1):227–233. doi: 10.1007/s12029-019-00232-x

19. Cui Y., Pu R., Ye J., Huang H., Liao D., Yang Y., Chen W., Yao Y., He Y. LncRNA FAM230B promotes gastric cancer growth and metastasis by regulating the

miR-27a-5p/TOP2A axis. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66(8):2637–2650. doi: 10.1007/s10620-020-06581-z

20. He W., Qin M., Cai Y., Gao X., Cao S., Wang Z., Chen H., Xu R. Downregulation of HOXC6 by miR-27a ameliorates gefitinib resistance in non-small cell lung cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2021;11(9):4329–4346.

21. Setti Boubaker N., Gurtner A., Trabelsi N., Manani I., Ayed H., Saadi A., Naimi Z., Ksontini M., Ayadi M., Blal A., ... Ouerhani S. Uncovering the expression patterns and the clinical significance of miR-182, miR-205, miR-27a and miR-369 in patients with urinary bladder cancer. *Mol. Biol. Rep.* 2020;47(11):8819–8830. doi: 10.1007/s11033-020-05932-3

22. Zhang L.Y., Chen Y., Jia J., Zhu X., He Y., Wu L.M. MiR-27a promotes EMT in ovarian cancer through active Wnt/-catenin signalling by targeting FOXO1. *Cancer Biomark.* 2019;24(1):31–42. doi: 10.3233/CBM-181229

23. Sanguansin S., Saelee P., Kritsirivuttinan K., Pongstaporn W. The Association of pre-miR27a gene polymorphism and clinicopathological data in thai breast cancer patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2023;24(6):2055. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.6.2055

24. Chen G., Zhang M., Zhu J., Chen F., Yu D., Zhang A., He J., Hua W., Duan P. Common genetic variants in pre-microRNAs are associated with cervical cancer susceptibility in southern Chinese women. *J. Cancer.* 2020;11(8):2133. doi: 10.7150/jca.39636

25. Wang B.R., Chang W.S., Liao C.H., Wang Y.C., Gu J., Bau D.T., Tsai C.W. Impacts of Mir146a genotypes on bladder cancer risk in Taiwan. *Biomedicines.* 2023;11(5):1396. doi: 10.3390/biomedicines11051396

26. Sun X.C., Zhang A.C., Tong L.L., Wang K., Wang X., Sun Z.Q., Zhang H.Y. MiR-146a and mir-196a2 polymorphisms in ovarian cancer risk. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(3). doi: 10.4238/gmr.15038468

27. Lukács J., Soltész B., Penyige A., Nagy B., Póka R. Identification of miR-146a and mir-196a-2 single nucleotide polymorphisms at patients with high-grade serous ovarian cancer. *J. Biotechnol.* 2019;297:54–57. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.03.016

28. Liu H., Sun L., Liu X., Wang R., Luo Q. Associations between non-coding RNAs genetic polymorphisms with ovarian cancer risk: A systematic review and meta-analysis update with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(39):e35257. doi: 10.1097/MD.00000000000035257

Информация об авторах:

Аминова Эльвира Тагировна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6691-5543, e-mail: elvira.f91@mail.ru

Федорова Юлия Юрьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9344-828X, e-mail: fedorova-y@yandex.ru

Сагитова Алина Валерьевна, ORCID: 0009-0006-7176-531C, e-mail: sagitova.lina2014@yandex.ru

Андреева Екатерина Анатольевна, ORCID: 0000-0002-2896-4499, e-mail: ekaterinabiology@yandex.ru

Валова Яна Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6605-9994, e-mail: q.juk@ya.ru

Нурғалиева Альфия Хаматъяновна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6077-9237, e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Фаисханова Рания Рязиповна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6958-0977, e-mail: rancho111@mail.ru

Загитов Ильмир Радикович, e-mail: zagitov_ilmir@mail.ru

Романова Альбина Рауфовна, к.б.н., ORCID: 0009-0000-9226-9610, e-mail: alba.romashka@mail.ru

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: ddsakaeva@bashgmu.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-2987-3334, e-mail: elzakh@mail.ru

Прокофьева Дарья Симоновна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0229-3188, e-mail: dager-glaidd@yandex.ru

Information about the authors:

Elvira T. Aminova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6691-5543, e-mail: Elvira.F91@mail.ru

Yulia Yu. Fedorova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9344-828X, e-mail: fedorova-y@yandex.ru

Alina V. Sagitova, ORCID: 0009-0006-7176-531C, e-mail: sagitova.lina2014@yandex.ru

Ekaterina A. Andreeva, ORCID: 0000-0002-2896-4499, e-mail: ekaterinabiology@yandex.ru

Yana V. Valova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6605-9994, e-mail: q.juk@ya.ru

Alfiya Kh. Nurgalieva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6077-9237, e-mail: alfiyakh83@gmail.com

Rania R. Faiskhanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6958-0977, e-mail: rancho111@mail.ru

Ilmir R. Zagitov, e-mail: zagitov_ilmir@mail.ru

Albina R. Romanova, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0000-9226-9610, e-mail: alba.romashka@mail.ru

Dina D. Sakaeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: ddsakaeva@bashgmu.ru

Elza K. Khusnutdinova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2987-3334, e-mail: elzakh@mail.ru

Darya S. Prokofyeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0229-3188, e-mail: dager-glaidd@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.01.2025

После доработки 18.02.2025

Принята к публикации 28.05.2025

Received 29.01.2025

Revision received 18.02.2025

Accepted 28.05.2025

Оценка эффективности и безопасности применения обогащенной тромбоцитами плазмы при внутрисуставном введении у больных остеоартритом коленного сустава

Н.Е. Банщикова, Ю.Д. Курочкина, В.О. Омельченко, Е.А. Летягина, А.А. Акимова,
О.В. Повещенко, А.П. Лыков, М.А. Суровцева, А.В. Евсюков, А.А. Ежов, А.В. Зобнин,
А.А. Муллагалиев, М.А. Королев

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

В настоящий момент в литературе имеется недостаточно данных об эффективности и безопасности терапии плазмой, обогащенной тромбоцитами (ОТП), у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность локальной терапии ОТП и гиалуроновой кислотой (ГК) при внутрисуставном введении у пациентов с ОА коленного сустава II–III стадии. **Материал и методы.** Пациенты (32 человека, возраст $60,9 \pm 7,7$ года) были разделены на две группы: первая (18 человек) получала комбинацию ОТП и ГК внутрисуставно, ОТП по схеме (1-е, 7-е и 14-е сутки) и ГК (1-е сутки); во второй группе (14 человек) изолированно вводилась ГК внутрисуставно. Манипуляции выполнялись на одном коленном суставе. Перед лечением всем пациентам проводились рентгенография коленного сустава и УЗИ в трех зонах (верхний полюс надколенника, латеральный и медиальный мыщелки большеберцовой кости) с целью оценки изменения толщины хряща в динамике. За сутки до первого внутрисуставного введения препаратов выполнялась диагностическая артроскопия пораженного сустава для объективизации степени поражения хряща. Контрольное УЗИ проводили на 12-й и 24-й неделях наблюдения. Клиническую эффективность терапии оценивали с использованием индексов WOMAC (показатель боли), Лекена и визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). **Результаты.** Анализ динамики болевого синдрома показал анальгетический эффект терапии и улучшение функционального статуса пациентов первой и второй групп через 3 месяца. В обеих группах через 3 месяца наблюдения по данным УЗИ выявлен статистически значимый прирост хрящевой ткани в области верхнего полюса надколенника, а также в области латерального мыщелка большеберцовой кости во второй группе через 3 месяца с дальнейшим увеличением толщины хряща к 6-му месяцу наблюдения. Обе группы в третьей локализации – медиальном мыщелке большеберцовой кости – не продемонстрировали статистически значимый прирост толщины хряща. **Заключение.** ОТП и ГК эффективны и безопасны при лечении ОА коленного сустава II–III стадии с хроническим болевым синдромом. Оба метода лечения, как в комбинации, так и в монорежиме, по эффективности существенно не различались. Регресс клинических эффектов наступал через 6 месяцев после инициации терапии, при этом комбинация методов терапии не способствовала пролонгации положительных результатов. Таким образом, сочетание указанных методов лечения (ОТП + ГК) не представляется целесообразным.

Ключевые слова: остеоартрит, артроскопия, УЗИ, обогащенная тромбоцитами плазма, гиалуроновая кислота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

Автор для переписки. Банщикова Н.Е., e-mail: nadib1990@mail.ru

Для цитирования. Банщикова Н.Е., Курочкина Ю.Д., Омельченко В.О., Летягина Е.А., Акимова А.А., Повещенко О.В., Лыков А.П., Суровцева М.А., Евсюков А.В., Ежов А.А., Зобнин А.В., Муллагалиев А.А., Королев М.А. Оценка эффективности и безопасности применения обогащенной тромбоцитами плазмы при внутрисуставном введении у больных остеоартритом коленного сустава. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):160–170. doi: 10.18699/SSMJ20250417

Evaluation of the efficacy and safety of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with osteoarthritis of the knee joint

N.E. Banshchikova, Y.D. Kurochkina, V.O. Omelchenko, E.A. Letyagina, A.A. Akimova, O.V. Poveshchenko, A.P. Lykov, M.A. Surovtseva, A.V. Evsyukov, A.A. Ezhov, A.V. Zobnin, A.A. Mullagaliev, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Currently, there is insufficient data in the literature on the efficacy and safety of platelet-rich plasma (PRP) therapy in patients with osteoarthritis (OA) of the knee. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of local therapy with PRP and hyaluronic acid (HA) by intra-articular injection in patients with stage II–III knee OA. **Material and methods.** Patients ($n = 32$, age 60.9 ± 7.7 years) were divided into 2 groups: the first (18 patients) received a combination of PRP and HA intra-articularly. PRP was injected according to the schedule (1, 7, and 14 days) and HA (1 day). In the second group (14 patients), HA was injected intra-articularly in isolation. Manipulations were performed on one knee joint. Prior to treatment, all patients underwent radiography of the knee joint and ultrasound in three zones (upper pole of the patella, lateral and medial condyles of the tibia) to evaluate changes in cartilage thickness in the dynamic range. Diagnostic arthroscopy of the affected joint was performed to objectify the severity of cartilage lesions one day prior to the first intra-articular drug injection. Control ultrasound was performed at 12 and 24 weeks of follow-up. The clinical efficacy of the therapy was assessed using WOMAC, Lequesne, and visual analog pain scale. **Results.** Analysis of the dynamics of pain syndrome showed an analgesic effect of therapy and improvement of the functional status of patients in the first and second groups after 3 months. In both groups, after 3 months of observation, according to ultrasound data, a statistically significant increase in cartilaginous tissue in the area of the upper pole of the patella was revealed, as well as in the area of the lateral condyle of the tibia in the second group after 3 months with a further increase in cartilage thickness by the 6th month of observation. In the third localization, the medial condyle of the tibia, both groups showed no statistically significant increase in cartilage thickness. **Conclusions.** PRP and HA are effective and safe in the treatment of stage II–III knee OA with chronic pain syndrome. Regression of clinical effects occurred 6 months after initiation of therapy, while the combination of therapy methods did not contribute to prolongation of positive results. Thus, the combination of the indicated treatment methods (PRP + HA) does not seem appropriate.

Key words: osteoarthritis, arthroscopy, ultrasound, platelet-rich plasma, hyaluronic acid.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Correspondence author. Banshchikova N.E., e-mail: nadib1990@mail.ru.

Citations. Banshchikova N.E., Kurochkina Yu.D., Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Akimova A.A., Poveshchenko O.V., Lykov A.P., Surovtseva M.A., Evsyukov A.V., Ezhov A.A., Zobnin A.V., Mullagaliev A.A., Korolev M.A. Evaluation of the efficacy and safety of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):160–170. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250417

Введение

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных дегенеративных заболеваний суставов с наличием постоянного болевого синдрома и прогрессирующим снижением качества жизни пациентов [1]. ОА характеризуется потерей суставного хряща, изменениями костной ткани под ним и воспалением синовиальной

оболочки, считается одной из десяти основных причин инвалидности [2]. В настоящее время не существует подходов, которые бы предотвратили развитие ОА. Однако накапливаются данные о лекарственных средствах и технологиях, способных если не останавливать, то, по крайней мере, замедлять процесс нарастания структурных изменений в суставах, тем самым отдаляя эндопротезирование коленного сустава как финальный

вариант лечения, сопряженный с рядом осложнений, особенно у пациентов старшего возраста [1–3].

Основные принципы нефармакологического и медикаментозного методов лечения ОА отражены в ряде консенсусов: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO, 2019) [4, 5], European League Against Rheumatism (EULAR, 2019) [6], Osteoarthritis Research Society International (OARSI, 2019) [5], American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline (ACR, 2019) [7], а также в клинических рекомендациях по гонартрозу и коксартрозу, разработанных Ассоциацией травматологов России (АТР) и Ассоциацией ревматологов России (АРР, 2021) [8, 9], National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2022) [10]. При сравнительном анализе можно видеть, что рекомендации в отношении поддержки немедикаментозных методов, особенно физических упражнений, обучения пациентов, контроля массы тела в значительной степени едины, однако не совпадают в отношении медикаментозной терапии ОА.

К медикаментозным методам относятся пероральные и топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); топический капсаицин (отсутствует в европейских рекомендациях); базисная терапия SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis), включающая хондроитин- и глюкозаминсульфат, не омыляемые соединения сои и авокадо, диациреин, ингибиторы интерлейкина-1; инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) и кортикостероидов [8]. Известно, что длительное непрерывное использование НПВП уменьшает устойчивость хряща к физическим нагрузкам, в связи с чем их применяют лишь коротким курсом [11]. В настоящий момент подчеркивается, что SYSADOA должны назначаться сразу после установления диагноза ОА в качестве базисной терапии, поскольку они обладают противовоспалительным, анальгетическим действием и доказанным долгосрочным влиянием на заболевание [4]. Однако в других рекомендациях (ACR, 2019 г.) данные препараты либо не рекомендуются, либо их использование имеет определенные ограничения. Эти противоречивые данные активно обсуждаются и EULAR, и другими научными обществами [5].

Медикаментозное лечение ОА не всегда в должной мере улучшает качество жизни пациентов, поэтому поиск эффективных и безопасных методов его локальной терапии остается актуальной задачей. С целью минимизации риска нежелательных эффектов лечения ОА рассматриваются такие безопасные методы лечения, как

внутрисуставное введение ГК. Ее применение является эффективной альтернативой НПВП, особенно у пожилых пациентов, и позволяет получить положительный результат на более продолжительное, но ограниченное время (6–12 месяцев), нежели использование кортикостероидов. ГК не только вязкоэластична, но и оказывает такие эффекты, как ингибирование ноцицепторов тканей и матриксных металлопротеиназ, захват активных форм кислорода и стимуляция продукции эндогенной ГК [12]. Однако различные общества имеют расхождения в своих рекомендациях в отношении терапии ГК. В отличие от специалистов NICE, эксперты OARSI и EULAR в Консенсусах подробно расписывают схемы локальной инъекционной терапии (условия проведения, продолжительность курса, молекулярная масса ГК) в зависимости от локализации поражения. При этом в рекомендациях ACR подчеркивается, что зачастую величина эффекта от инъекций ГК сравнима с эффективностью инъекций физиологического раствора, что ставит под сомнение целесообразность назначения данного препарата. Национальный центр по хроническим заболеваниям (NCC–CC) и Американская академия хирургов-ортопедов (AAOS) в свое время не рекомендовали ГК для внутрисуставного использования. Руководство AAOS подверглось критике со стороны коллег, которые указали, что рекомендациям не хватает междисциплинарности, поскольку их готовят в основном хирурги-ортопеды, и что в них проигнорирована клиническая значимость фенотипов ОА [13].

Разработка новых способов терапии с регенеративным потенциалом при ОА является перспективным направлением медицины. Такие методики, как внутрисуставное введение стволовых клеток или плазмы, обогащенной тромбоцитами (ОТП), в настоящий момент не входят в рекомендации по терапии ОА, мало изучены, но стали все больше привлекать интерес в течение последних 10 лет [14, 15], о чем свидетельствует увеличение числа публикаций по вопросу применения ОТП при ОА за последние годы (1439 – в 2022 г., 1387 – в 2023 г.; суммарно 16 644 публикаций согласно поиску в базе данных PubMed на 24.03.2024). В литературе обсуждаются такие механизмы действия ОТП, как высвобождение различных факторов роста и цитокинов после дегрануляции тромбоцитов, которые сдерживают воспаление синовиальной мембраны и способствуют репаративным процессам в хрящевой ткани. Благодаря регенеративному эффекту и противовоспалительному потенциалу ОТП используется при заболеваниях опорно-двигательного аппарата, таких как разрыв вращательной манжеты плеча, латераль-

ный эпикондилит, тендинопатия надколенника, ОА [16–21]. В настоящий момент в литературе имеется недостаточно информации об эффективности комбинированного лечения, включающего назначение ОТП и ГК, у пациентов с ОА коленного сустава по сравнению с изолированным введением ГК [12]. Единственное подобное исследование проведено Г.Д. Лазишвили и соавт. [29], по его результатам комбинация из ГК и ОТП, согласно функциональным методам оценки – индексам, оказалась эффективнее изолированного применения ГК. Авторами продемонстрировано влияние ОТП при ОА коленного сустава в комбинации с ГК, изучались репарационные возможности данного вида лечения, положительные и отрицательные стороны воздействия по сравнению с изолированным применением ГК. Для оценки клинической эффективности за основу взята ультразвуковая оценка толщины хряща в трех зонах, а не только опросники.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность локальной терапии ОТП и ГК при внутрисуставном введении у пациентов с ОА коленного сустава II–III стадии.

Материал и методы

Проведено открытое ретроспективное нерандомизированное сравнительное одноцентровое исследование больных ОА коленного сустава. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, диагноз деформирующего ОА коленного сустава II, III стадии по классификации Kellgren и Lawrence (1957) на основании данных рентгенографии. Критерии невключения: деформирующий ОА коленного сустава I, IV стадии. Критерии исключения: наличие инфицированных ран, ссадин в области сустава; инфекционные заболевания суставов; реакции повышенной чувствительности на гиалуронат натрия; тяжелый инфекционный процесс (сепсис, абсцесс, туберкулез или иная оппортунистическая инфекция); тяжелая сердечная недостаточность; активный онкологический процесс; отказ больного от участия в исследовании. Противопоказания к внутрисуставным манипуляциям: активный инфекционный процесс, в том числе в месте вмешательства; открытая рана в области предполагаемого операционного поля; нарушения гемостаза, сопровождающиеся повышенным риском кровотечений.

Набор пациентов и наблюдение за ними осуществлялись на базе ревматологического отделения клиники НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН с 2017 по 2018 г. Исследование одобрено локальным этическим

комитетом (протокол № 127 от 17.01.2017), на участие в нем все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Манипуляции выполнялись на одном коленном суставе. Перед лечением всем пациентам проводились рентгенография коленного сустава с определением стадии по Келлгрэну и Лоуренсу и УЗИ в трех зонах (верхний полюс надколенника, латеральный и медиальный мыщелки большеберцовой кости) с целью оценки изменения толщины хряща. За сутки до первого внутрисуставного введения препаратов выполнялась диагностическая артроскопия (АС) пораженного сустава через два основных доступа: переднелатеральный и переднемедиальный с оценкой по классификации по International Cartilage Repair Society (ICRS, 2003) для объективизации степени поражения хряща. В первой группе (18 человек) внутрисуставно вводилась ОТП и ГК (1 сутки), во второй (14 человек) – только ГК.

АС коленного сустава выполнялась в специализированной операционной врачами-травматологами при помощи артроскопа Karl Storz (ФРГ). Все операции проводили под спинальной анестезией в положении больного лежа на спине. После трехкратной обработки операционного поля раствором антисептиков вводили артроскоп через два основных доступа: переднелатеральный и переднемедиальный, в первом случае – в положении сгибания коленного сустава под углом 90°. Через переднемедиальный доступ вводился диагностический крючок, осматривалась полость коленного сустава, оценивались площадь и характер повреждения суставного хряща. Для оценки повреждения суставного хряща использовалась 4-стадийная классификация, предложенная в 2003 г. Международным обществом восстановления хряща (International Cartilage Repair Society, ICRS) и основанная на глубине его поражения: 0 степень (норма) – хрящ без макроскопически заметных дефектов; I степень (почти норма) – поверхностное поражение хряща; II степень (патология) – повреждение глубже, но менее 50 % глубины хряща; III степень (тяжелая патология) – дефект проникает более чем на 50 % глубины хряща, но не проникает в субхондральную кость; IV степень (тяжелая патология) – полнослойные остеохондральные поражения. Сразу после операции больные переводились в хирургическое отделение. С первых часов послеоперационного периода проводилось обезболивание раствором кетопрофена 2,0 мл внутримышечно 2 раза в сутки, при неэффективности – наркотическими анальгетиками (трамадол 5 % – 2,0 мл.). В связи с особенностями анестезии постельный режим до утра следующего дня, активность в постели не

ограничивалась. На следующий день пациенты начинали заниматься разработкой движений в оперированном суставе, ходить при помощи трости.

Ультразвуковая оценка толщины хряща проводилась в трех зонах на аппарате УЗИ Logiq E (GE, США) (ФСЗ 2007/00322) при помощи линейного датчика 12L (частота 4–12 МГц, 192 активных элемента) через передний доступ (в верхнем полюсе надколенника, в медиальном и латеральном мышечках бедра (рис. 1) с интервалом в три и шесть месяцев. Не существует единых принципов оценки стадии по УЗИ, поэтому в нашем исследовании она была приближена к общеизвестным рентгенологическим показателям Келлгрена и Лоуренса. II стадия поражения сустава выявлена у 12 пациентов (66,7 %) в первой группе и у 7 (64,3 %) – во второй, III стадия – соответственно у 6 (33,3 %) и 7 (35,7 %) больных ($p = 0,556$).

Схема терапии в первой группе: трехкратно ОТП (1-е, 7-е и 14-е сутки после АС) и ГК (1-е сутки), во второй группе (14 человек) – изолированное введение ГК после АС (1-е сутки). Все манипуляции проводили после трехкратной обработки поля раствором спиртового антисептика (изопропиловый спирт). Иглой 22G выполняли пункцию коленного сустава через верхний заворот, после аспирации содержимого (при наличии) в полость сустава вводили ОТП и удаляли пункционную иглу. При отсутствии нежелательных реакций после операции больных выписывали на 2–4-е сутки.

Материал для ОТП получали путем сбора 75 мл венозной крови в пробирки Plasmolifting™, после центрифугирования в течение 6 мин при 3800 об/мин супернатант с тромбоцитами переносили в новую пробирку и вновь центрифугировали в течение 15 мин при 3600 об/мин. Извлекали обедненную тромбоцитами плазму (надосадо́к), осадок ресуспендировали в 5 мл плазмы. Из содержимого пробирки изготавливали

ли активированную ОТП путем лизиса мембраны тромбоцитов двойным замораживанием (-20°C) и оттаиванием ($+37^{\circ}\text{C}$). Полученный лизат отфильтровывали через мембрану 0,22 мкм, разводили обедненной тромбоцитами плазмой до 9 мл и замораживали в трех пробирках. Кратность внутрисуставного введения активированной ОТП составляла три инъекции с интервалом в одну неделю, начиная со второго дня после АС. Препарат ГК для локального введения представлял собой 2%-й раствор (2 мл, 40 мг) нативной ГК, полученной методом бактериальной ферментации (Ost® Tendon, TRB Chemedica, Швейцария), вводился в соответствии с инструкцией фирмы-производителя внутрисуставно однократно.

Клиническую эффективность терапии оценивали с использованием индексов показателя боли WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index, 1982) [22, 23], Лекена [24] и визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). Контрольное УЗИ выполняли на 12-й и 24-й неделе наблюдения.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программных пакетов Statistica (StatSoft®, США) и Excel 2016 (Microsoft, США). На предварительном этапе данные оценивали на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение не соответствовало нормальному, переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]). Для оценки различий между группами использовали критерий Манна – Уитни (для независимых выборок) и критерий Вилкоксона (для зависимых/парных выборок). Для оценки различий номинальных данных применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для случаев с малыми ожидаемыми частотами). Уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05 [25].

Результаты

С целью установления однородности групп анализировали такие показатели, как возраст, длительность заболевания, половой состав групп, оценочные индексы WOMAC и Лекена, общая оценка боли по ВАШ, рентгенологическая стадия

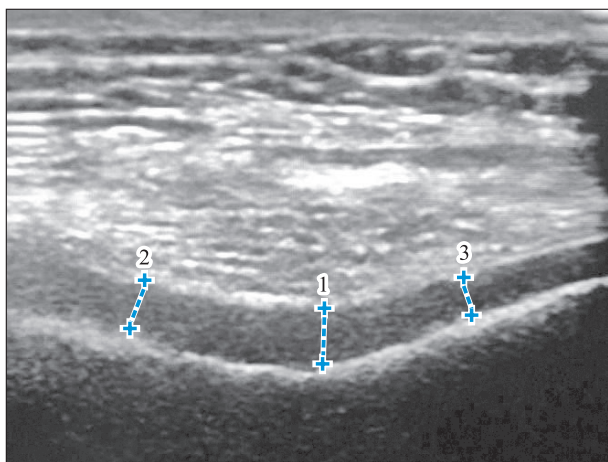


Рис. 1. Поперечный срез при оценке гиалинового хряща мыщелков бедра. Измерение хряща в межмыщелковом пространстве (1), в медиальном (2) и латеральном (3) мыщелках

Fig. 1. Cross-sectional view of the evaluation of the hyaline cartilage of the femoral condyles. Measurement of cartilage in the intercondylar space (1), in the medial (2) and lateral (3) condyles

ОА, а также стадия ОА по данным результатов диагностической АС согласно классификации ICRS; различия выявлены только в возрасте пациентов (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о значительном улучшении состояния пациентов обеих групп спустя три месяца после начала лечения. Так, наблюдалось статистически значимое снижение индексов WOMAC (болевого синдрома), Лекена и общей оценки боли по ВАШ (рис. 2). В дальнейшем положительная динамика также сохранилась, при этом во второй группе к шестому месяцу наблюдения оставались сниженными в сравнении с исходными показатели по шкале ВАШ и индекс Лекена (см. рис. 2).

Зафиксирован статистически значимый прирост толщины суставного хряща в области верхнего полюса надколенника у пациентов обеих групп через три месяца после начала лечения, к шестому месяцу наблюдения положительные изменения сохранились лишь у пациентов второй группы, однако различия с первоначальной величиной показателя не были статистически значимыми (рис. 3, а). В процессе мониторинга состояния латерального мыщелка большеберцовой кости у пациентов второй группы также наблюдался устойчивый рост. Толщина хрящевой ткани латерального мыщелка большеберцовой кости продемонстрировала увеличение лишь у пациентов второй группы через 6 месяцев после начала терапии (рис. 3, б). При оценке состояния медиального мыщелка большеберцовой кости в первой группе выявлена тенденция к утолщению

хрящевой ткани на протяжении всего периода наблюдения, однако статистически значимых изменений не обнаружено. Во второй группе подобной тенденции не зафиксировано (рис. 3, в).

Обсуждение

Согласно нашим данным, терапия ОТП в комбинации с ГК положительно влияет на состояние хрящевой ткани за счет увеличения толщины хряща, а также уменьшения боли и скованности в суставах, согласно индексам WOMAC (боль) и Лекена. Необходимо отметить, что при этом нами не зафиксировано нежелательных явлений и осложнений терапии. Сочетанное применение ОТП и ГК в сравнении с монотерапией ГК не показало различий между собой. Регресс клинической эффективности наступал через 6 месяцев после инициации терапии, при этом комбинация лечения не способствовала пролонгации положительных результатов. Многие клиники, ориентирующиеся на терапии опорно-двигательного аппарата, используют ОТП в своей практике, в том числе и в комбинации с ГК. Мы показали нецелесообразность их совмещения, так как комбинированное использование ОТП и ГК не способствует повышению эффективности и пролонгации клинических эффектов.

Однако сама методика получения ОТП для дальнейшего ее введения в очаг поражения является достаточно недорогим методом по сравнению с введением ГК, что дает возможность говорить о большом потенциале ее применения у пациентов с ОА. В настоящий момент ОТП не

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОА, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients with OA included in the study

Показатель	1-я группа (ОТП + ГК)	2-я группа (ГК)	<i>p</i>
Численность, <i>n</i>	18	14	0,401
Возраст, лет	56,5 [53,3; 62,0]	63,5 [60,0; 67,8]	0,022
Длительность заболевания, месяцы	10,0 [1,0; 15,0]	10,5 [2,75; 15,0]	0,757
Пол:			
женщины, <i>n</i> (%)	17 (94,4)	12 (85,7)	0,819
мужчины, <i>n</i> (%)	1 (5,6)	2 (14,3)	
Индекс WOMAC, баллы	24,0 [15,0; 27,0]	26,0 [22,3; 35,0]	0,301
Интенсивность боли по ВАШ, усл. ед.	50,0 [36,3; 70,0]	55,0 [40,0; 70,0]	0,878
Индекс Лекена, баллы	12,0 [9,25; 14,5]	14,0 [12,3; 15,0]	0,188
Рентгеновская стадия по Келлгрену и Лоуренсу, <i>n</i> :			
II	12 (66,6)	9 (64,2)	0,819
III	6 (33,4)	5 (35,7)	
Стадия согласно классификации ICRS, <i>n</i> (%):			
II	9 (50)	5 (35,7)	0,653
III	9 (50)	9 (64,3)	

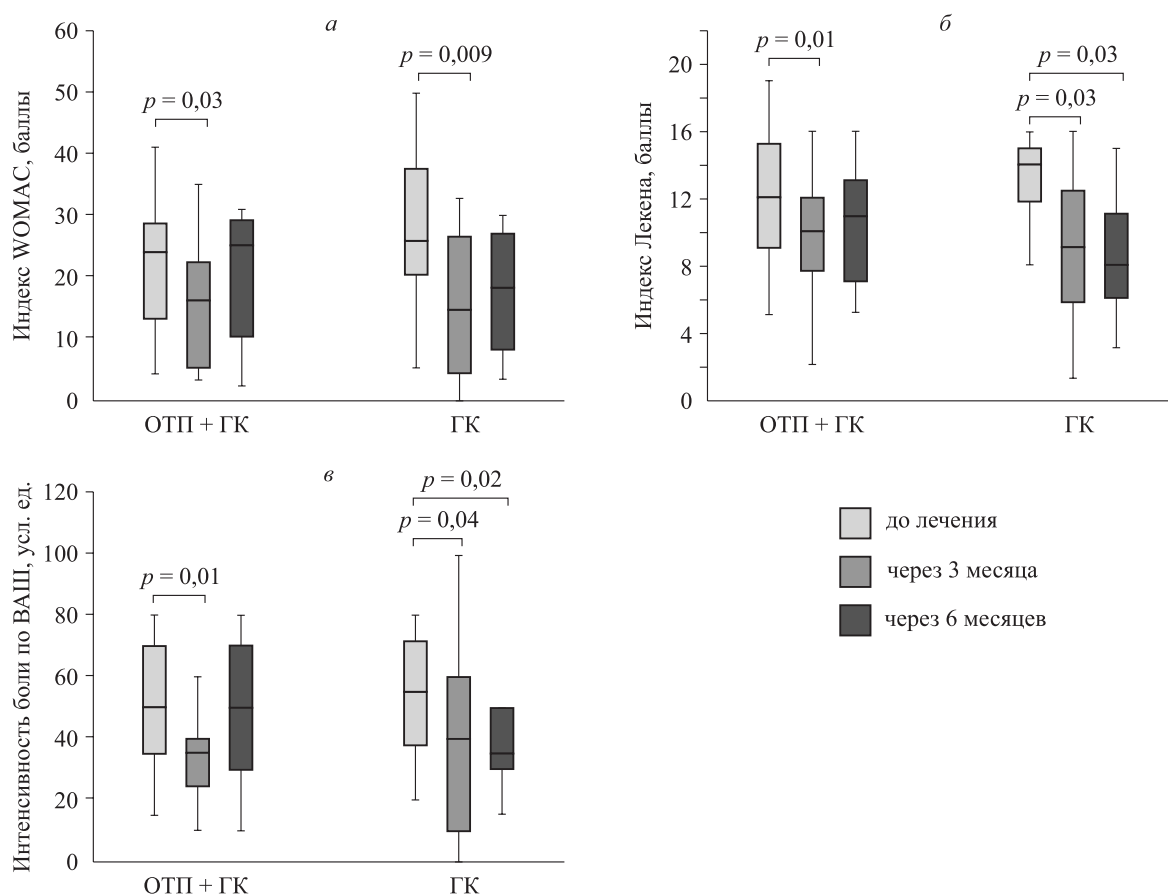


Рис.2. Изменение индекса WOMAC (а), индекса Лекена (б) и показателя боли по ВАШ (в) у пациентов с ОА коленного сустава. Представлены медиана (линии), межквартильный размах («ящики») и диапазон без выбросов («усы»)

Fig.2. Change of WOMAC index (a), Lequesne index (б) and pain according to visual analog scale (в) in patients with knee osteoarthritis. Median (lines), interquartile range (boxes), and range without outliers (whiskers) are presented

входит в стандарты терапии ОА согласно современным консенсусам (EULAR, ACR). Существует большое количество исследований, в которых производится сравнение эффективности ОТП и ГК, следует отметить, что значительное количество работ показали преимущество ОТП перед ГК. Однако представлено немало исследований, чьи результаты носят противоречивый характер относительно эффективности ОТП. Плохо изучено комбинированное лечение из этих двух методов лечения при ОА коленного сустава по сравнению с изолированным лечением ГК.

Проведено несколько крупных метаанализов. Z. Chen et al. [26] оценили 14 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) с участием 1350 пациентов, J.W. Belk et al. [27] проанализировали восемнадцать РКИ, где в общей сложности 811 пациентов получали внутрисуставную терапию ОТП (средний возраст 57,6 года) и 797 – лечение ГК (средний возраст 59,3 года). Третий

крупный метаанализ оценивал 26 РКИ с участием 2430 пациентов [28]. Исследования проводились с использованием шкал ВАШ боли, WOMAC. Все работы показали очевидные преимущества ОТП перед ГК при консервативном лечении ОА коленного сустава согласно клиническим проявлениям (индексам), но никак не оценивалась структура хряща коленного сустава визуализационными методами исследования.

Г.Д. Лазишвили и соавт. [29] проведена оценка эффективности внутрисуставной терапии ГК и ОТП в рамках открытого проспективного исследования. В нем приняли участие 188 пациентов с ОА коленного сустава, разделенных на три группы: 82 больных первой группы получали внутрисуставные инъекции ГК, в лечении 36 пациентов второй группы использовалась комбинированная терапия ОТП и ГК, в третьей группе (70 человек) вводилась только ОТП. Показано, что применение ОТП (2-я и 3-я группы) более эффективно,

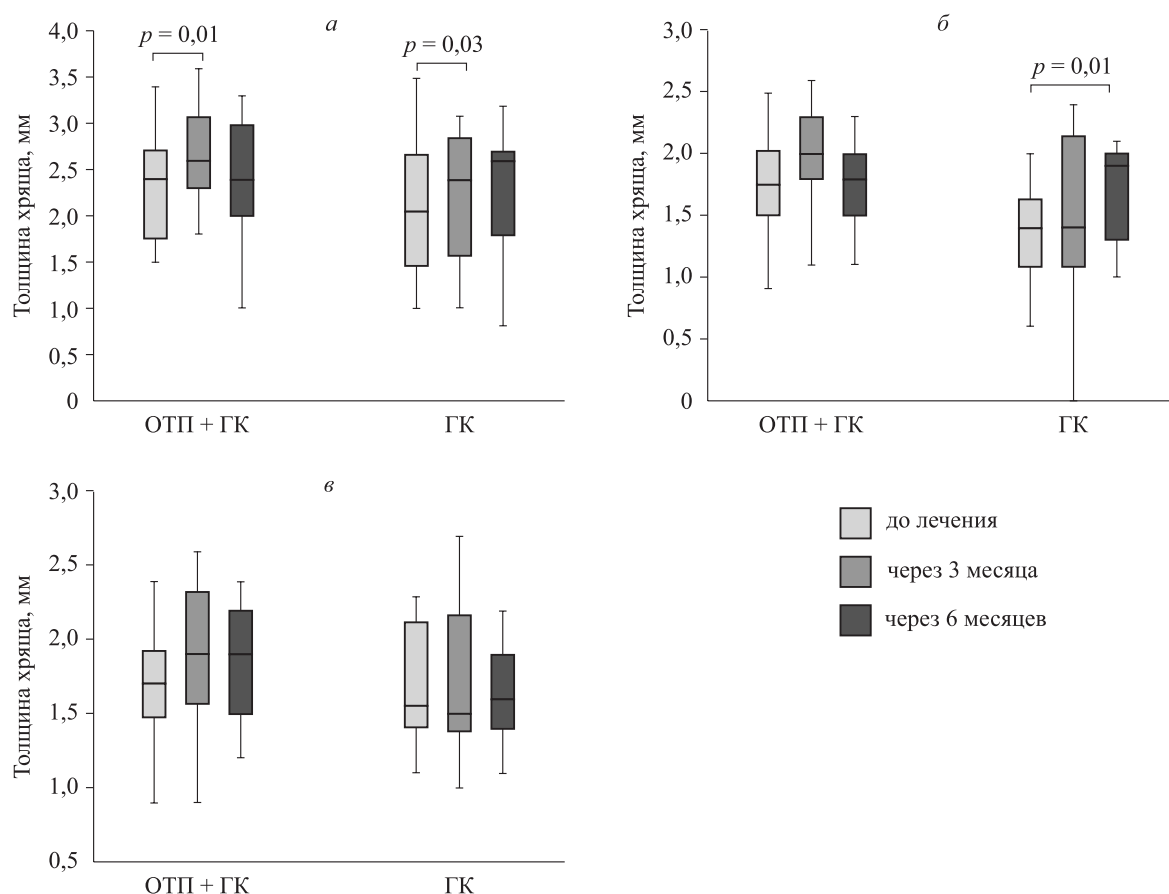


Рис. 3. Изменение толщины хряща в верхнем полюсе надколенника (а), в области латерального (б) и медиального мыщелка большеберцовой кости (в) у пациентов с ОА коленного сустава. Представлены медиана (линии), межквартильный размах («ящики») и диапазон без выбросов («усы»)

Fig. 3. Changes in cartilage thickness in the superior pole of the patella (a), in the region of the lateral (б) and medial condyle of the tibia (в) in patients with knee osteoarthritis. Median (lines), interquartile range (boxes), and range without outliers (whiskers) are presented

чем монотерапия ГК (1-я группа), что отмечено по показателям ВАШ, индексам Лекена и WOMAC, а комбинация из ГК и ОТП эффективнее изолированного применения ГК. Наше исследование не выявило явных преимуществ в терапии с использованием ОТП, в частности в комбинированном лечении (ГК + ОТП), в группах пациентов с использованием изолированного применения ГК и комбинации ОТП и ГК продемонстрированы тождественные клинические и инструментальные положительные эффекты, т.е. добавление ОТП не демонстрирует преимуществ. В дополнение в нашей работе были продемонстрированы результаты УЗИ хрящевой ткани в динамике, чего не было сделано авторами работы [29].

С. Trueba Vasavilbaso et al. провели исследование [12], в котором оценивалась эффективность ОТП или ГК в сравнении со стандартной схемой лечения после АС вмешательства коленного сустава у пациентов с патологией мениска

и ОА в условиях нормальной клинической практики. После АС 50 пациентов были рандомизированы на пять групп, по 10 больных в каждой. Первая группа получала по пять инъекций ГК-1 (Suprahyal® / Adant®), вторая – четыре инъекции ГК-2 (Orthovisc®), третья – три инъекции ГК-3 (Synvisc®), четвертая – однократно ОТП (GPSTTM II), пятая группа – контрольная. Наблюдение за больными длилось 18 месяцев. Результаты данного исследования [12] кардинально не отличаются от полученных нами: терапия ОТП не показала преимуществ перед лечением ГК.

Необходимо отметить, что выполненное в рамках нашей работы УЗИ, результаты которого использовались для оценки эффективности терапии, выявило динамику в изменении толщины хряща. N.A. Smyth et al. [30], измеряя толщину хряща с помощью УЗИ у 14 пациентов с ОА, показали, что ответ на введение ОТП меньше при большей стадии заболевания и более выраженной хондропатии.

Н.Т. Calis et al. [31] продемонстрировали, что трехкратное введение ОТП с интервалом в одну неделю у больных с 3 и 4 стадиями ОА коленного сустава приводит к улучшению качества их жизни и снижению болевого синдрома. Однако, согласно данным УЗИ, толщина хряща оставалась увеличенной в течение 6-месячного наблюдения, что отличается от полученных нами результатов.

АС в настоящий момент обладает наибольшей информативностью, позволяет визуализировать все внутрисуставные структуры и дает полную информацию о степени и распространенности поражения суставного хряща. В ходе оценки степени повреждения хрящевой ткани при помощи двух методов – УЗИ и диагностической АС – были продемонстрированы сопоставимые результаты ($p > 0,05$). Таким образом, ультразвуковая диагностика является эффективным инструментом для определения состояния хрящевой ткани и может быть рекомендована для применения в повседневной клинической практике. Кроме того, данный метод может использоваться для контроля за эффективностью терапии препаратами ГК, обеспечивая своевременную коррекцию лечебного процесса.

Заключение

Комбинированное использование ОТП и ГК и монотерапия ГК демонстрируют положительное влияние на состояние хрящевой ткани за счет увеличения толщины хряща, а также уменьшение боли и функциональной активности суставов, согласно индексам WOMAC и Лекена. Применяемые методы лечения не показали различий, регресс клинических эффектов наступал через 6 месяцев после инициации терапии, при этом комбинация лечения не способствовала пролонгации положительных результатов. Таким образом, сочетание указанных методов лечения (ОТП + ГК) не является целесообразным.

Список литературы / References

1. Leifer V.P., Katz J.N., Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(1):10–16. doi: 10.1016/j.joca.2021.05.007
2. Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R., Price A.J., Vincent T.L., Weinans H., Carr A.J. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386(9991):376–387. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3
3. Jiang Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):207–215. doi: 10.1016/j.joca.2021.11.009
4. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M., Al-Daghri N.M., Herrero-Beau-

mont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., ... Reginster J.Y. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008

5. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R., Bruyère O., Cooper C., Haugen I.K., Hochberg M.C., McAlindon T.E., Mobasheri A., Reginster J.Y. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021;17(1):59–66. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9

6. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A., Kraus V.B., Lohmander L.S., Abbott J.H., Bhandari M., ... McAlindon T.E. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011

7. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J., Callahan L., Copenhaver C., Dodge C., Felson D., ... Reston J. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. doi: 10.1002/acr.24131

8. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации «Гонартроз». Режим доступа: clck.ru/3NDz88

Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Association of Rheumatologists of Russia. Clinical recommendations “Gonarthrosis”. Available at: clck.ru/3NDz88 [In Russian].

9. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Клинические рекомендации «Коксартроз». Режим доступа: clck.ru/3NDzDJ

Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Association of Rheumatologists of Russia, All-Russian public organization Association of Rehabilitologists of Russia Clinical recommendations “Coxarthrosis”. Available at: clck.ru/3NDzDJ [In Russian].

10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng226>

11. Merkely G., Chisari E., Lola Rosso C., Lattermann C. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs have a deleterious effect on cartilage repair? A systematic review. *Cartilage*. 2021;13(1_suppl):326S–341S. doi: 10.1177/1947603519855770

12. Trueba Vasavilbaso C., Rosas Bello C.D., Medina López E., Coronel Granado M.P., Navarrete Álvarez J.M., Trueba Davalillo C.A., Gil Orbezo F.I.

Benefits of different postoperative treatments in patients undergoing knee arthroscopic debridement. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:171–179. doi: 10.2147/OARRR.S138353

13. Migliore A., Bizzi E., Herrero-Beaumont J., Petrella R.J., Raman R., Chevalier X. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19(7):1124–1129.

14. Chen P., Huang L., Ma Y., Zhang D., Zhang X., Zhou J., Ruan A., Wang Q. Intra-articular platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: a summary of meta-analyses. *J. Orthop. Surg. Res.* 2019;14(1):385. doi: 10.1186/s13018-019-1363-y

15. Cole B.J., Karas V., Hussey K., Pilz K., Fortier L.A. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am. J. Sports Med.* 2017;45(2):339–346. doi: 10.1177/0363546516665809

16. Di Sante L., Villani C., Santilli V., Valeo M., Bologna E., Imparato L., Paoloni M., Iagnocco A. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med. Ultrason.* 2016;18(4):463–468. doi: 10.11152/mu-874

17. Andriolo L., Altamura S.A., Reale D., Candrian C., Zaffagnini S., Filardo G. Nonsurgical treatments of patellar tendinopathy: multiple injections of platelet-rich plasma are a suitable option: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Sports Med.* 2019;47(4):1001–1018. doi: 10.1177/0363546518759674

18. Vannabouathong C., Del Fabbro G., Sales B., Smith C., Li C.S., Yardley D., Bhandari M., Petrisor B.A. Intra-articular injections in the treatment of symptoms from ankle arthritis: a systematic review. *Foot Ankle Int.* 2018;39(10):1141–1150. doi: 10.1177/1071100718779375

19. Görmeli G., Görmeli C.A., Ataoglu B., Çolak C., Aslantürk O., Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2017;25(3):958–965. doi: 10.1007/s00167-015-3705-6

20. Le A.D.K., Enweze L., DeBaun M.R., Dragoo J.L. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2018;11(4):624–634. doi: 10.1007/s12178-018-9527-7

21. Dallari D., Stagni C., Rani N., Sabbioni G., Pelotti P., Torricelli P., Tschon M., Giavaresi G. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid, separately and in combination, for hip osteoarthritis: a randomized controlled study. *Am. J. Sports Med.* 2016;44(3):664–671. doi: 10.1177/0363546515620383

22. Bellamy N. Osteoarthritis – an evaluative index for clinical trials [MSc thesis]. McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; 1982.

23. Stucki G., Sangha O., Stucki S., Michel B.A., Tyndall A., Dick W., Theiler R. Comparison of the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne-algofunctional index in patients with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(2):79–86. doi: 10.1053/joca.1997.0097

24. Lequesne M., Glimet T., Masse J., Orvain J. Speed of the joint space narrowing (ISN) in primary medial osteoarthritis of the knee over 3–5 years. *Osteoarthritis Cartilage.* 1991;1:23.

25. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 p.

Glantz S. Primer of biostatistics. Moscow: Praktika, 1999. 459 p. [In Russian].

26. Chen Z., Wang C., You D., Zhao S., Zhu Z., Xu M. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(11):e19388. doi: 10.1097/MD.00000000000019388

27. Belk J.W., Kraeutler M.J., Houck D.A., Goodrich J.A., Dragoo J.L., McCarty E.C. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Sports Med.* 2021;49(1):249–260. doi: 10.1177/0363546520909397

28. Tan J., Chen H., Zhao L., Huang W. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of 26 randomized controlled trials. *Arthroscopy.* 2021;37(1):309–325. doi: 10.1016/j.arthro.2020.07.011

29. Лазишвили Г.Д., Егиазарян К.А., Ахпасhev А.А., Данилов М.А., Страхов М.А., Гаев Т.Г. Клиническая эффективность применения обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава. *Клин. практ.* 2016;7(3):54–60. doi: 10.

Lazishvili G.D., Egiazaryan K.A., Akhpashev A.A., Danilov M.A., Strakhov M.A., Gaev T.G. Study of the platelet-rich plasma clinical efficacy in the treatment of knee osteoarthritis. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice.* 2016;7(3):54–60. [In Russian]. doi: 10.17816/clinpract7354-60

30. Smyth N.A., Murawski C.D., Fortier L.A., Cole B.J., Kennedy J.G. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence. *Arthroscopy.* 2013;29(8):1399–1409. doi: 10.1016/j.arthro.2013.03.004

31. Çalış H.T. Efficacy of intra-articular autologous platelet rich plasma application in knee osteoarthritis. *Arch. Rheumatol.* 2015;30(3):198–205. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2015.5293

Сведения об авторах:

Банщикова Надежда Евгеньевна, ORCID: 0000-0003-0900-1600, e-mail: nadib1990@mail.ru
Курочкина Юлия Дмитриевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7080-777X, e-mail: juli_k@bk.ru
Омельченко Виталий Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6606-7185, e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com
Лetyагина Елена Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6275-2924, e-mail: elena_letyagina@list.ru
Акимова Анна Александровна, ORCID: 0000-0003-1099-3256, e-mail: anya-zemtsova@mail.ru
Повещенко Ольга Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru
Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Суровцева Мария Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4752-988X, e-mail: mfelde13@yandex.ru
Евсюков Александр Владимирович, ORCID: 0009-0008-3242-8665, e-mail: alexev1978@yandex.ru
Ежов Александр Андреевич, ORCID: 0009-0006-7643-3381, e-mail: Surgeon86@mail.ru
Зобнин Александр Викторович, ORCID: 0009-0006-6311-6272, e-mail: zobnin83@mail.ru
Муллагалиев Арсен Арсенович, ORCID: 0000-0002-5213-5658, e-mail: arsenm@mail.ru
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Information about the authors:

Nadezhda E. Banshchikova, ORCID: 0000-0003-0900-1600, e-mail: nadib1990@mail.ru
Yulia D. Kurochikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7080-777X, e-mail: juli_k@bk.ru
Vitaly O. Omelchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6606-7185, e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.
Elena A. Letyagina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6275-2924, e-mail: elena_letyagina@list.ru
Anna A. Akimova, ORCID: 0000-0003-1099-3256, e-mail: anya-zemtsova@mail.ru
Olga V. Poveshchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9956-0056, e-mail: poveshchenkoov@yandex.ru
Alexandr P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru
Maria A. Surovtseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4752-988X, e-mail: mfelde13@yandex.ru
Alexandr V. Evsyukov, ORCID: 0009-0008-3242-8665; e-mail: alexev1978@yandex.ru
Aleksandr A. Ezhov, ORCID: 0009-0006-7643-3381, e-mail: Surgeon86@mail.ru
Alexandr V. Zobnin, ORCID: 0009-0006-6311-6272, e-mail: zobnin83@mail.ru
Arsen A. Mullagaliev, ORCID: 0000-0002-5213-5658, e-mail: arsenm@mail.ru
Maxim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Поступила в редакцию 09.03.2025

После доработки 02.06.2025

Принята к публикации 20.07.2025

Received 09.03.2025

Revision received 02.06.2025

Accepted 20.07.2025

Частота и спектр инсерций в 12-м экзоне гена *NPM1* у пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом, проживающих в крупном сибирском мегаполисе

Е.Н. Воропаева^{1,2}, М.В. Бурундукова³, И.А. Кузнецова², И.Н. Нечунаева³,
Е.В. Воронцова⁴, В.Н. Максимов^{1,2}, Т.И. Поспелова¹

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Городская клиническая больница № 2
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

⁴ Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немирова-Данченко, 130

Резюме

В ходе лейкозогенеза наблюдается последовательное накопление драйверных aberrаций, приводящих к развитию острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Поскольку мутации в гене *NPM1* при отсутствии сопутствующей мутации FLT3-ITD имеют положительную прогностическую ценность и могут служить самостоятельными мишенями для оценки минимальной остаточной болезни при данном заболевании, требуется их быстрая и точная идентификация у лиц с впервые выявленным ОМЛ. В настоящее время в литературе имеются результаты нескольких отечественных исследований мутационного спектра *NPM1* на взрослой когорте пациентов, имеющих «узкую» географию. Цель данной работы – изучить частоту и спектр вставок в 12-м экзоне гена *NPM1* в выборке пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом, проживающих в крупном сибирском мегаполисе. **Материал и методы.** Группу исследования составили 128 первичных больных ОМЛ г. Новосибирска. Для скрининга применялся метод ПЦР с фланкирующими праймерами, для установления последовательности и места вставки – прямое секвенирование по Сенгеру методом капиллярного электрофореза. **Результаты и их обсуждение.** Частота мутаций в 12-м экзоне гена *NPM1* в группе исследования составила 14,8 %, 84,4 % находок представлены вставками типа А, в одном случае (5,2 %) выявлена вставка типа В. Идентифицированы две новые ранее не описанные инсерции, с.863_864insTGCT и с.868_869insAAGC. Первая из них по своему функциональному эффекту аналогична изменениям, наблюдающимся при классических вставках типа А и В: приводит к удлинению кодируемого белка, сдвигу рамки считывания, утрате мотива сигнала ядрышковой локализации с формированием типичного мотива сигнала экспорта нуклеофосмина из ядра. Отличительной особенностью инсерции с.868_869insAAGC являлось частичное сохранение сигнала ядрышковой локализации благодаря присутствию триптофана в 288-м положении. **Заключение.** С применением разработанного набора праймеров можно проводить скрининг мутаций в 12-экзоне *NPM1* у пациентов с ОМЛ в течение одного рабочего дня, а также их дальнейшую точную идентификацию методом прямого секвенирования в течение первого индукционного цикла лечения.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, ген *NPM1*, мутации, ПЦР, секвенирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Государственного задания № 1024022700390-6.3.2.6;3.2.21, по бюджетной теме № FWNR-2024-0004.

Автор для переписки. Воропаева Е.Н., e-mail: vena.81@mail.ru

Для цитирования. Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Кузнецова И.А., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Частота и спектр инсерций в 12-м экзоне гена *NPM1* у пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом, проживающих в крупном сибирском мегаполисе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):171–180. doi: 10.18699/SSMJ20250418

Frequency and spectrum of insertions in the *NPM1* gene exon 12 in patients with *de novo* acute myeloid leukemia living in a large Siberian metropolis

E.N. Voropaeva^{1,2}, M.V. Burundukova³, I.A. Kuznetsova², I.N. Nechunaeva³,
E.V. Vorontsova⁴, V.N. Maksimov^{1,2}, T.I. Pospelova¹

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

³ City Clinical Hospital №2
630051, Novosibirsk, Polzunova st., 21

⁴ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital
630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko st., 130

Abstract

During leukemogenesis, there is a consistent accumulation of driver aberrations leading to the development of acute myeloid leukemia (AML). Since mutations in the *NPM1* gene in the absence of a concomitant *FLT3*-ITD mutation have favorable prognostic value and can serve as independent targets for assessing minimal residual disorder in this disease, their rapid and accurate identification in patients with newly diagnosed AML is required. Currently, the literature contains the results of several domestic studies of the mutation spectrum of *NPM1* in an adult cohort of patients with a “narrow” geography. The aim of the work was to study the frequency and spectrum of insertions in the 12th exon of the *NPM1* gene in a sample of patients with *de novo* acute myeloid leukemia living in a large Siberian metropolis. **Material and methods.** The study group consisted of 128 primary patients with AML in Novosibirsk. The PCR method with flanking primers was used for screening, and direct Sanger sequencing by capillary electrophoresis was used to establish the sequence and insertion site. **Results and discussion.** The frequency of mutations in the 12th exon of the *NPM1* gene in the study group was 14.8 %, 84.4 % of the findings were inserts of type A, in one case (5.2 %) an insert of type B. Two new insertions previously undescribed were identified, c.863_864insTGCT and c.868_869insAAGC. The first of them is similar in its functional effect to the changes observed with classical inserts of type A and B: it leads to an elongation of the encoded protein, a shift in the reading frame, and the loss of the nucleolar localization signal motif with the formation of a typical nucleophosmin export signal motif from the nucleus. A distinctive feature of c.868_869insAAGC insertion was the partial preservation of the nucleolar localization signal due to the presence of tryptophan in the 288th position. **Conclusions.** Using the developed set of primers, it is possible to screen mutations in *NPM1* exon 12 in patients with AML within one working day, as well as their further accurate identification by direct sequencing during the first induction treatment cycle.

Key words: acute myeloblastic leukemia, *NPM1* gene, mutations, PCR, sequencing.

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

Financing. The work was carried out at the expense of the State Budget Task No 1024022700390-6-3.2.6;3.2.21, No FWNR-2024-0004.

Correspondence author. Voropaeva E.N., e-mail: vena.81@mail.ru

Citation. Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Kuznetsova I.A., Nechunaeva I.N., Vorontsova E.V., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Frequency and spectrum of insertions in the *NPM1* gene exon 12 in patients with *de novo* acute myeloid leukemia living in a large Siberian metropolis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):171–180. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250418

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) по своим молекулярно-генетическим и клиническим характеристикам является крайне гетерогенным заболеванием. После публикации третьего пересмотра классификации ВОЗ в 2001 г. признание

получил тот факт, что не только перестройки или числовые аномалии хромосом, но и генные мутации участвуют в развитии лейкозного процесса. Понимание высокой значимости генных мутаций в лейкозогенезе проложило путь к генетической характеристике многих случаев ОМЛ без цитогенетических нарушений [1]. В дальнейшем укре-

пилося понимание, что целый ряд генетических аномалий связан с клиническими, морфологическими и/или фенотипическими особенностями ОМЛ. Многие молекулярно-генетические нарушения в опухолевых клетках оказались мощными прогностическими маркерами и важными мишенями таргетного лечения [1]. Так, в классификации ВОЗ 2008 г. категория «ОМЛ с рецидивирующими генетическими аномалиями» стала охватывать уже около 60 % случаев заболевания. Начиная с данного же пересмотра классификации в качестве отдельного варианта лейкозов были выделены случаи заболевания с мутациями в гене *NPM1* [2].

Ген *NPM1* человека картирован на хромосоме 5q35, содержит 12 экзонов и в результате альтернативного сплайсинга кодирует три изоформы нуклеофосмина NPM, две из которых представлены в клетках в незначительных количествах [3]. Наиболее распространенная изоформа представляет собой белок из 294 аминокислот массой около 37 кДа (рис. 1). Он имеет консервативный N-концевой домен, регулирующий олигомеризацию и шаперонную активность NPM по отношению к нуклеиновым кислотам, гистонам и другим белкам. Средняя часть нуклеофосмина содержит два кислотных участка, которые имеют решающее значение для связывания гистонов; сегмент между кислотными участками проявляет рибонуклеазную активность. С-концевой домен имеет области, которые участвуют в связывании нуклеиновых кислот и обеспечивают активность рибонуклеазы [3]. Нуклеофосмин, таким образом, участвует в биогенезе рибосом, синтезе и созревании РНК, remodelировании хроматина, а также поддержании стабильности генома за счет регуляции репарации ДНК и апоптоза [4].

В средней части нуклеофосмина и на границе с С-концевым доменом расположены мотивы сигнала ядерной локализации (nuclear localisation signal, NLS). Далее следует короткий ароматический участок – мотив сигнала ядрышковой локализации (nucleolus-localizing signal, NoLS), включающий триптофаны в положениях 288 и 290. Все они имеют решающее значение для переноса

NPM из цитоплазмы в ядро, где далее нуклеофосмин транслоцируется в ядрышко. Также в белке NPM в N-концевом домене идентифицированы высококонсервативные мотивы сигнала экспорта из ядра (nuclear export signal, NES), в аминокислотах 94–102 и 42–61, с лейцином 42 и 44 положены в качестве критических остатков для ядерного экспорта. Однако, несмотря на это, в физиологических условиях ядерный импорт данного белка значительно преобладает над экспортом, и NPM остается локализованным в ядрышках [3].

Мутации в *NPM1* являются наиболее распространенными генетическими изменениями при ОМЛ. У взрослых они выявляются в каждом четвертом–третьем случае заболевания, по разным оценкам достигая частоты до 50–85 % случаев лейкоза с нормальным кариотипом [2]. На сегодняшний день идентифицировано более 50 типов мутаций в гене *NPM1*, практически все они представляют собой инсерции различной протяженности и группируются в 12-м экзоне. Несмотря на молекулярную гетерогенность, данные мутации вызывают однотипные изменения на С-конце мутантного белка, а именно потерю триптофана в положениях 288 и/или 290, приводящую к нарушению мотива NoLS и формированию нового (дополнительного) мотива сигнала экспорта из ядра (new nuclear export signal, nNES) [3]. В результате этого кодируемый геном белок aberrантно накапливается в цитоплазме лейкозных клеток, утрачивая возможность выполнять канонические функции в ядре [5, 6]. Редкие мутации *NPM1* описаны в экзонах 5, 9 и 11. Они также вызывают аномальную цитоплазматическую локализацию нуклеофосмина [7].

Инсерция типа А (дупликация нуклеотидов TCTG в 288 триплет) в гене *NPM1* выявляется в 75–80 % случаев, тогда как следующие по частоте инсерции типа В (вставка CATG) и D (вставка CCTG) – в 10 и 5 % случаев соответственно. Другие типы мутаций у взрослых встречаются очень редко в отличие от пациентов с ОМЛ детского возраста [8]. При этом мутированный статус *NPM1* у детей встречается гораздо реже (около 8 %), практически никогда не обнаруживается

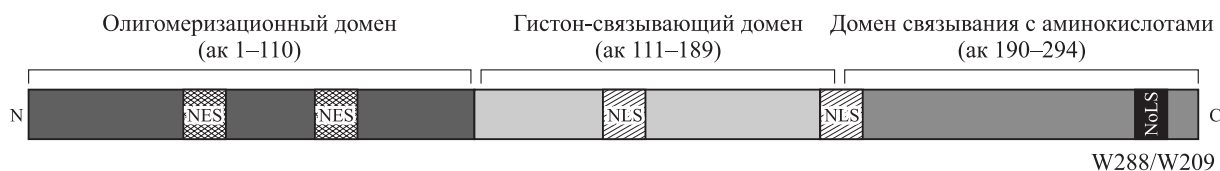


Рис. 1. Доменное строение нуклеофосмина

Fig. 1. Domain structure of nucleophosmin

у детей младше трех лет и по разным оценкам всего в 11–50 % случаев представлен инсерцией типа А [6].

Предложено несколько методов выявления мутаций в 12-м экзоне гена *NPM1*, включая качественные и количественные молекулярно-генетические подходы от ПЦР с фланкирующими праймерами [9], аллель-специфичной ПЦР [8] и анализа кривых плавления высокого разрешения [10] до прямого секвенирования по Сенгеру [11], фрагментного анализа [12, 13], высокопроизводительного секвенирования [11, 14], а также такие, как иммуногистохимическое окрашивание, вестерн-блоттинг и проточная цитометрия [15–17]. Все они, скорее, дополняют друг с друга, чем конкурируют; каждый имеет свои преимущества и недостатки [11–13, 18]. Выбор метода для выявления мутаций *NPM1* при постановке диагноза может основываться на опыте и финансовых возможностях, доступности оборудования, применении трепанобиопсии при диагностике ОМЛ в том или ином лечебном учреждении и т.д. [3].

Основным препятствием для повсеместного применения большинства высокотехнологичных методик, позволяющих точно идентифицировать мутации при ОМЛ, является недостаточная оснащенность диагностических лабораторий специализированным оборудованием и реактивной базой для проведения подобных исследований, а также их дороговизна и длительность ожидания результата. Так, ОМЛ считается неотложной клинической ситуацией: генетическое тестирование, определение прогноза заболевания и начало терапии следует начинать как можно в более короткие сроки. Длительная отсрочка индукционной химиотерапии в ожидании получения результатов молекулярно-генетического тестирования значительно ухудшает исход заболевания [19]. Кроме того, не все представленные методы позволяют проводить точную идентификацию типа мутации для дальнейшего использования ее в качестве мишеней для оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) [20].

В ходе литературного поиска найдено несколько отечественных исследований мутационного спектра *NPM1* на взрослой когорте пациентов [21–26], имеющих «узкую» географию. Публикации описывают частоту и спектр мутаций в гене *NPM1* при ОМЛ у пациентов европейской части нашей страны. Цель исследования – изучить частоту и спектр вставок в 12-м экзоне гена *NPM1* в выборке пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом, проживающих в крупном сибирском мегаполисе.

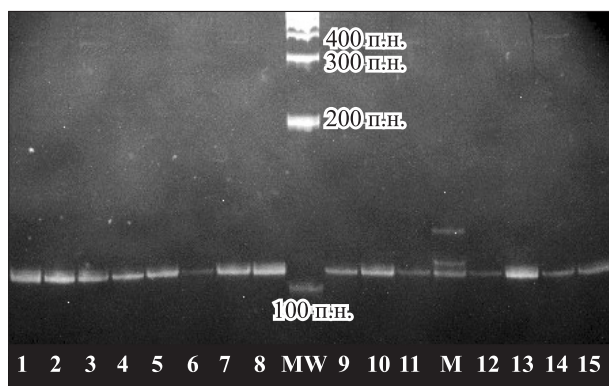
Материал и методы

Группу исследования составили 128 первичных больных ОМЛ Городского гематологического центра и Областной клинической больницы г. Новосибирска. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 150 от 16.02.2023). Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Экстракция ДНК из клеток костного мозга пациентов выполнялась коммерчески доступным набором для выделения ДНК из биоматериала на магнитных частицах (Biolabmix, Россия). Специфические последовательности олигонуклеотидных праймеров для детекции мутаций p.W288Cfs*12 в гене *NPM1* подбирали с помощью программы Vector NTI (Thermo Fisher Scientific, США): 5'-tttttccagggtattcaag-3' – прямой праймер; 5'-ctgttacagaaatgaaataagacgg-3' – обратный праймер (синтезированы ООО «Биосинтез», г. Новосибирск). В ходе подбора добивались максимального уменьшения длины амплифицируемого продукта с целью улучшения визуализации при электрофорезе разницы в длине нормальной и мутантной аллели и при этом сохранения возможности проведения прямого секвенирования.

Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала 75 mM Tris-HCl, pH 8,8, 20 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,01 % Tween-20, 1 мкл тотальной ДНК, по 0,5 мкМ каждого праймера, 1,25 mM MgCl_2 , 0,5 mM каждого из dNTP, 1 ед. акт. SynTaq ДНК-полимеразы («Синтол», г. Москва). Амплификацию проводили на термоциклере «Терцик» (ЗАО НПФ «ДНК-Технология», г. Москва). Параметры ПЦР были следующими: денатурация 30 с при 95 °C; отжиг 20 с при 52 °C; синтез 15 с при 72 °C, всего 35 циклов.

Результаты ПЦР подвергали электрофорезу в камере НПФ БИОКЛОН (г. Москва) при постоянном напряжении 50 В в 8%-м полиакриламидном геле с окрашиванием бромистым этидием в течение трех минут. Разделенные фрагменты ДНК визуализировали на трансиллюминаторе в ультрафиолетовом свете с помощью системы геледокументирования Gel Doc XR+ (Bio-Rad, США). Сохранение и обработка изображений электрофоретических гелей проводились с помощью программы Quantity One (Bio-Rad). Размер амплифицированного в ходе ПЦР фрагмента гена *NPM1* составил в случае наличия мутации 111 п.н. и более в зависимости от длины инсерции, в случае нормы (отсутствие мутации) – 107 п.н. (рис. 2). Для точной верификации вставки ампликоны,



полученные в результате ПЦР, после очистки от солей остаточных праймеров и дезоксирибонуклеотидтрифосфатов подвергали прямому секвенированию по Сенгеру с использованием обратного праймера и набора BigDye® Terminator v1.3 (Applied Biosystems, США) методом капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Анализ результатов секвенирования и выравнивание фрагментов осуществляли с применением программы Chromas (Technelysium Pty Ltd., Австралия).

Результаты

В обследованной нами группе больных ОМЛ в ходе скрининга методом ПЦР с фланкирующими праймерами мутации в гене *NPM1* выявлены в 19 из 128 (14,8 %) случаев. Все они в дальнейшем были подтверждены и точно идентифицированы методом прямого секвенирования. Вставки типа А (p.W288Cfs*12, c.860_863dup) имели место у 16 человек, типа В (p.W288Cfs*12, c.863_864insCATG) – у одного человека. Два пациента имели мутации, представленные новыми, ранее не описанными в литературе и в базе данных The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) [27] вставками: p.W288Cfs*12 c.863_864insTGCT и p.W290Kfs*10 c.868_869insAAGC (таблица, рис. 3).

Дальнейший анализ показал, что в результате трансляции кодирующей последовательности гена *NPM1* с новой мутацией p.W288Cfs*12 c.863_864insTGCT будет синтезироваться белок, имеющий на С-конце аминокислоты LCAAVEEYSL. Сочетание аминокислот лейцин-***-валин-**-валин-*-лейцин является типичным мотивом сигнала экспорта нуклеофосмина из ядра. Аналогичные изменения, приводящие к сдвигу рамки считывания и утрате триптофана в 288 и 290 положениях, наблюдаются при классических вставках типа А и В. Отличительной особенностью второй выявленной нами новой инсерции типа p.W290Kfs*10 c.868_869insAAGC

Рис. 2. Электрофореграмма результатов скринирующего исследования образцов ДНК на наличие мутации p.W288Cfs*12 гена *NPM1*: образец М – наличие мутации в гетерозиготном состоянии (фрагменты 107 п.н., 111 п.н. и гетеродуплекс – двухцепочечный фрагмент ДНК, который образовался из мутантного и нормального аллеля), образцы 1–15 – нормальные гомозиготы (фрагмент 107 п.н.), MW – маркер молекулярных весов

Fig. 2. Electropherogram of the DNA samples screening results for the presence of the p.W288Cfs*12 mutation of the *NPM1* gene: sample M – the presence of a mutation in a heterozygous state (fragments of 107 b.p., 111 b.p. and heteroduplex – a double-stranded DNA fragment that was formed from a mutant and normal allele), samples 1–15 – normal homozygotes (fragment 107 b.p.), MW – molecular weight marker

являлось частичное сохранение мотива NoLS за счет того, что триптофан в положении 288 оставался неизменным: LWQKLEEVSL (лейцин-триптофан-*****-валин-*-лейцин).

Обсуждение

В ходе лейкозогенеза имеет место последовательное накопление драйверных aberrаций, приводящих к развитию ОМЛ. Мутации в гене *NPM1* присущи всему опухолевому клону, являются частыми и стабильными в течении заболевания. Кроме того, они специфичны для ОМЛ и, в соответствии с действующими рекомендациями European Leukemia Network 2022 года, могут служить самостоятельными мишенями для оценки МОБ при данном заболевании [28]. Так, продемонстрирована клиническая ценность количественной оценки мутаций *NPM1* каждые 4–6 месяцев на основе ПЦР в реальном времени для оценки эффективности терапии и прогнозирования рецидива ОМЛ [29]. Более того, если у пациентов с ОМЛ младше 60 лет мутации гена нуклеофосмина предсказывают благоприятный прогноз при отсутствии сопутствующей мутации *FLT3-ITD*, то у больных ОМЛ в возрасте 70 лет и старше мутации *NPM1*, по-видимому, являются единственным фактором, влияющим на прогноз [30].

В настоящее время не существует надежных суррогатных методов выявления мутантного статуса *NPM1*, которые могли бы заменить молекулярно-генетическое тестирование. Так, несмотря на то что в большинстве случаев ОМЛ с мутированным статусом данного гена метод иммуногистохимического окрашивания трепанобиоптатов костного мозга выявляет нуклеофосмин в ядре и

Типы мутаций в гене *NPM1*, выявленные у пациентов с ОМЛ
Types of mutations in the *NPM1* gene identified in patients with AML

Мутация	Тип вставки	Фрагмент 12-го экзона транскрипта гена <i>NPM1</i>				Аминокислотная последовательность
Норма	–	GATCTCTG		GCAGT	GGAGGAAGTCTCTTTAAGAAATAG	DLWIRKSL
p.W288Cfs*12	A	GATCTCTG	TCTG	GCAGT	GGAGGAAGTCTCTTTAAGAAATAG	DLCLAVEEVSRLK
p.W288Cfs*12	B	GATCTCTG	CATG	GCAGT	GGAGGAAGTCTCTTTAAGAAATAG	DLCAVAEEVSRLK
p.W288Cfs*12	c.863_864insTGCT	GATCTCTG	TGCT	GCAGT	GGAGGAAGTCTCTTTAAGAAATAG	DLCAVAEEVSRLK
p.W290Kfs*12	c.868_869insAAGC	GATCTCTG		GCAG	TGGAGGAAGTCTCTTTAAGAAATAG	DLWQKLEEVSLRK

цитоплазме, в ряде случаев имеют место расхождения между результатами данного метода и молекулярно-генетического анализа [31]. При этом генетическое тестирование на наличие мутаций гена *NPM1* у больных ОМЛ в реальной клинической практике также связано с целым рядом сложностей. Несмотря на то, что NGS является незаменимым инструментом для понимания общего мутационного ландшафта в каждом конкретном случае ОМЛ, данный метод остается дорогостоящим, и он не пригоден для получения результатов за время (24–48 ч), рекомендованное European Leukemia Network для определения мутационного статуса *NPM1* и *FLT3* у первичных больных [7, 32]. Использование прямого секвенирования для быстрого скрининга мутаций в рутинной лабораторной практике у первичных больных ОМЛ, нуждающихся в неотложном определении прогноза заболевания и тактики лечения, также затруднено. Более того, в случае мутаций в 12-м экзоне гена *NPM1* наличие поли-Т-фрагмента затрудняет проведение прямого секвенирования последовательности в обе стороны. Дальнейший мониторинг МОБ методами NGS малодоступен в силу их дороговизны, тогда как количественная ПЦР требует использования аллель-специфичных зондов/праймеров, а следовательно, предварительной точной идентификации мутации [18].

Разработан новый дизайн праймеров для анализа мутаций в 12-м экзоне гена *NPM1*, пригодных как для быстрого скрининга методом ПЦР с фланкирующими праймерами, так и для дальнейшей точной идентификации типа вставки с помощью секвенирования по Сенгеру. В ходе подбора последовательности праймеров, фланкирующих область инсерций, мы стремились к максимальному уменьшению длины амплифицируемого продукта с целью улучшения визуализации разницы в длине нормальной и мутантной аллели на электрофореграмме. При этом в случае выявления инсерции нарабатываемый ампликон должен был оставаться пригодным для выполнения прямого секвенирования по Сенгеру. При применении обратного праймера в ходе секвенирования достигалось исключение влияния на результаты определения нуклеотидной последовательности близлежащего поли-Т-фрагмента.

В ходе исследования с применением данных праймеров в группе из 128 пациентов с ОМЛ установлено, что частота мутации в гене *NPM1* составила 14,8 %. Полученное значение соответствует мировым данным по взрослым больным ОМЛ (18,1 %) [33, 34] и укладывается в описанный в отечественной литературе диапазон 14,3–20,5 % [22–24]. Вставки типа А составили 84,4 % находок, в одном случае (5,2 %)

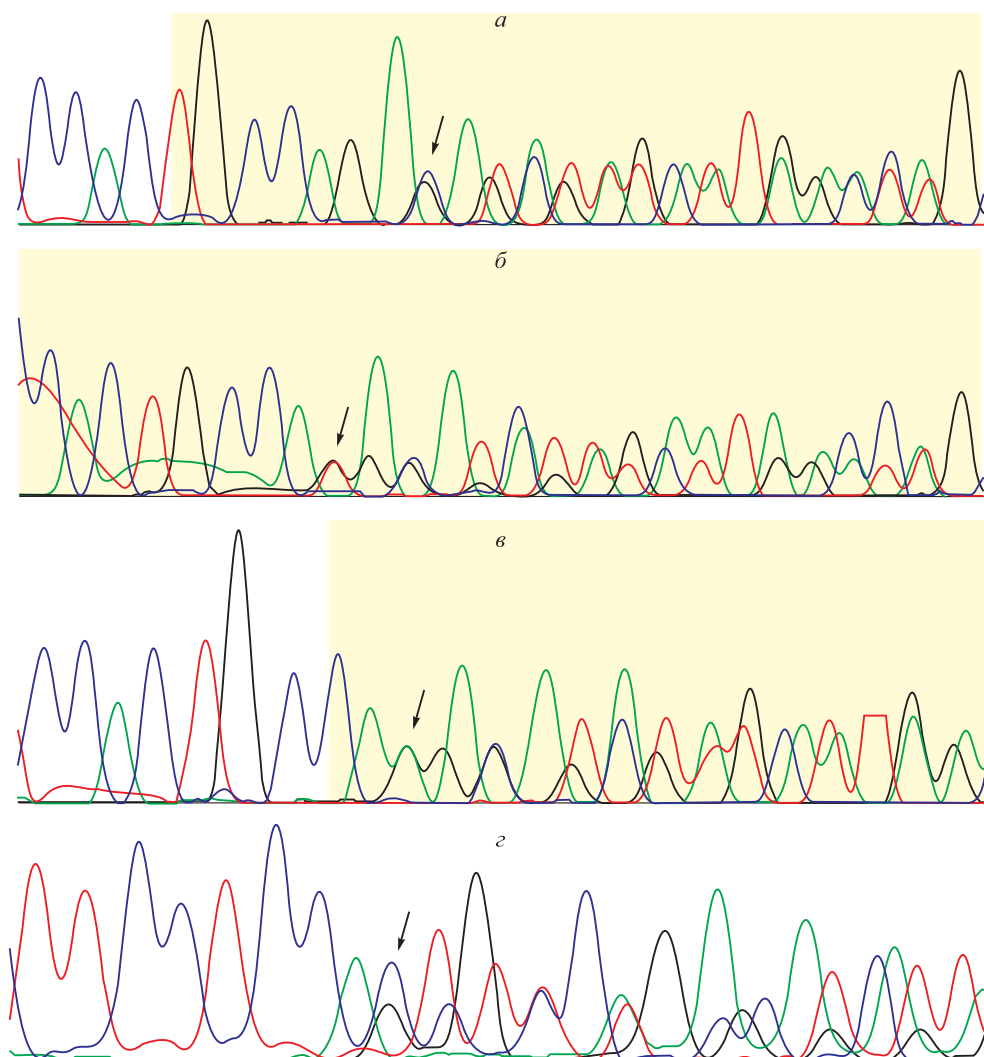


Рис. 3. Фрагменты хроматограмм секвенса образцов ДНК, содержащих мутации в гене NPM1 p.W288Cfs*12 типа А (а), p.W288Cfs*12 типа В (б), p.W288Cfs*12 нового типа c.863_864insTGCT (в) и p.W290Kfs*10 типа c.868_869insAAGC (получены с применением обратного праймера, стрелкой указано начало вставки)

Fig. 3. Fragments of sequence chromatograms of DNA samples containing mutations in the NPM1 gene p.W288Cfs*12 type A (a), p.W288Cfs*12 type B (б), p.W288Cfs*12 new type c.863_864insTGCT (в) and p.W290Kfs*10 type c.868_869insAAGC (obtained using reverse of the primer, the arrow indicates the beginning of the insertion)

выявлена вставка типа В. Кроме того, идентифицированы две новые, ранее не описанные в литературе и базе данных COSMIC [27] инсерции (10,4 %): p.W288Cfs*12 (c.863_864insTGCT) и p.W290Kfs*10 (c.868_869insAAGC).

Согласно анализу, результатом вставок типа А, В и новой инсерции p.W288Cfs*12 (c.863_864insTGCT) на уровне аминокислотной последовательности является идентичная замена мотива сигнала ядрышковой локализации NPM на мотив NoLS. Вторая выявленная нами новая вставка p.W290Kfs*10 (c.868_869insAAGC) при-

водила лишь к частичной утрате мотива NoLS и формированию мотива NES. В литературе имеются данные о том, что функциональный эффект данной инсерции также может заключаться в эктопическом накоплении нуклеофосмина в цитоплазме, несмотря на сохранение триптофана в 288-м положении. Так, в случае описанной ранее А.В. Виноградовым и соавт. новой инсерции GCTG в 288 триплете также имела место аналогичная выявленной нами частичная утрата мотива NoLS. При этом по данным проведенного российскими авторами исследования костного мозга

пациента с данной мутацией в лейкозных клетках определялось нарушение накопления NPM в ядре в пользу его цитоплазматической локализации [23].

Заключение

С применением разработанного нами набора праймеров можно проводить не только быстрый – в течение одного рабочего дня – скрининг мутаций в 12-экзоне NPM1 у пациентов с ОМЛ, но и их дальнейшую точную идентификацию методом прямого секвенирования в течение первого цикла лечения. Применение данной методики в лабораторной диагностике дает возможность более точного прогноза заболевания, особенно для пожилых пациентов, персонализации лечения, а также последующей оценки ее эффективности и отслеживания МОБ [35].

Список литературы / References

- Vardiman J. Who's next? The who classification of myeloid neoplasms. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi: proc. conf., 3–7 Kasım 2010, Belek, Antalya. 2010. P. 149–154.
- Falini B., Martelli M.P., Pileri S.A., Mecucci C. Molecular and alternative methods for diagnosis of acute myeloid leukemia with mutated NPM1: flexibility may help. *Haematologica*. 2010;95(4):529–534. doi: 10.3324/haematol.2009.017822
- Yuan W., Payton J.E., Holt M.S., Link D.C., Watson M.A., DiPersio J.F., Ley T.J. Commonly dysregulated genes in murine APL cells. *Blood*. 2007;109(3):961–970. doi: 10.1182/blood-2006-07-036640
- Box J.K., Paquet N., Adams M.N., Boucher D., Bolderson E., O'Byrne K.J., Richard D.J. Nucleophosmin: from structure and function to disease development. *BMC Mol. Biol.* 2016;17(1):19. doi: 10.1186/s12867-016-0073-9
- Albiero E., Madeo D., Bolli N., Giarretta I., Bona E.D., Martelli M.F., Nicoletti I., Rodeghiero F., Falini B. Identification and functional characterization of a cytoplasmic nucleophosmin leukaemic mutant generated by a novel exon-11 NPM1 mutation. *Leukemia*. 2007;21(5):1099–1103. doi: 10.1038/sj.leu.2404597
- Tregnago C., Benetton M., Padrin D., Polato K., Borella G., Da Ros A., Marchetti A., Porcù E., Del Bufalo F., Mecucci C., Locatelli F., Pigazzi M. NPM1 mutational status underlines different biological features in pediatric AML. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3457. doi: 10.3390/cancers13143457
- Hindley A., Catherwood M.A., McMullin M.F., Mills K.I. Significance of NPM1 Gene Mutations in AML. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):10040. doi: 10.3390/ijms221810040
- Yao Y., Lin X., Wang C., Gu Y., Jin J., Zhu Y., Wang H. Identification of a novel NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Exp. Hematol. Oncol.* 2023;12(1):87. doi: 10.1186/s40164-023-00449-4
- Силин А.Е., Козич Ж.М., Шпудейко В.К., Тропашко И.Б., Силина А.А., Мартинков В.Н., Мартыненко С.М., Скрябин А.М., Воропаева А.В. Мутационный анализ генов FLT3 и NPM1 в группе взрослых пациентов с миелодиспластическим синдромом и острым нелимфобластным лейкозом. *Пробл. здоровья и экол.* 2011;(3):85–90. doi: 10.51523/2708-6011.2011-8-3-17
- Silin A.E., Kozich Zh.M., Shpudeyko V.K., Tropashko I.B., Silina A.A., Martinkov V.N., Martynenko S.M., Skryabin A.M., Voropayeva A.V. Mutational analysis of FLT3 and NPM1 genes in the group of adult patients with myelodysplastic syndrome and acute non-lymphoblastic leukemia. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environment Issues*. 2011;(3):85–90. [In Russian]. doi: 10.51523/2708-6011.2011-8-3-17
- Huet S., Jallades L., Charlot C., Chabane K., Nicolini F.E., Michallet M., Magaud J.P., Hayette S. New quantitative method to identify NPM1 mutations in acute myeloid leukaemia. *Leuk. Res. Treatment*. 2013;2013:756703. doi: 10.1155/2013/756703
- Kumar D., Mehta A., Panigrahi M.K., Nath S., Saikia K.K. NPM1 mutation analysis in acute myeloid leukemia: comparison of three techniques – sanger sequencing, pyrosequencing, and real-time polymerase chain reaction. *Turk. J. Haematol.* 2018;35(1):49–53. doi: 10.4274/tjh.2017.0095
- Severina N., Sidorova Y., Risinskaya N., Biderman B., Pshenychnyy A., Ryzhikova N., Lukianova I., Kashlakova A., Sudarikov A. PB1792: NGS vs PCR for the detection of NPM1 gene mutations in acute myeloid leukemia. *Hemasphere*. 2022;6(Suppl.):1672–1673. doi: 10.1097/01.HS9.0000850020
- Маслюкова И.Е., Курочкин Д.В., Мартынова Е.В., Бахтина В.И., Субботина Т.Н. Сравнение методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций FLT3-ITD у пациентов с острым миелоидным лейкозом. *Онкогематология*. 2022;17(4):118–125. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-118-125
- Maslyukova I.E., Kurochkin D.V., Martynova E.V., Bakhtina V.I., Subbotina T.N. Comparison of fragment analysis and PCR electrophoresis methods for the detection of FLT3–ITD mutations in patients with acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2022;17(4):118–125. [In Russian] doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-118-125
- Gebhard C., Glatz D., Schwarzfischer L., Wimmer J., Stasik S., Nuetzel M., Heudobler D., Andresen R., Ehninger G., Thiede C., Rehli M. Profiling of aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia reveals subclasses of CG-rich regions with epigenetic or genetic association. *Leukemia*. 2019;33(1):26–36. doi: 10.1038/s41375-018-0165-2
- El-Gamal R.A.E., Hashem A.E., Habashy D.M., Abou Elwafa M.A.Z., Boshnak N.H. Flow cytometry in detection of Nucleophosmin 1 mutation in acute myeloid leukemia patients: A reproducible tertiary hospital

- experience. *Int. J. Lab. Hematol.* 2021;43(1):68–75. doi: 10.1111/ijlh.13317
16. Rastogi P., Naseem S., Varma N., Varma S. Immunohistochemical detection of *NPM1* mutation in acute myeloid leukemia and its association with cup-like nuclear morphology of blasts. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2016;24(4):261–267. doi: 10.1097/PAI.0000000000000182
17. Martelli M.P., Manes N., Liso A., Pettrossi V., Verducci Galletti B., Bigerna B., Pucciarini A., de Marco M.F., Pallotta M.T., Bolli N., ... Falini B. A western blot assay for detecting mutant nucleophosmin (*NPM1*) proteins in acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2008;22(12): 2285–2288. doi: 10.1038/leu.2008.149
18. Северина Н.А., Сидорова Ю.В., Бидерман Б.В., Рисинская Н.В., Ликольд Е.Б., Глинщикова О.А., Пшеничный А.С., Судариков А.Б. Сопоставление различных методик выявления нестандартной вставки гена *NPM1* у больных ОМЛ. *Вестн. гематол.* 2021;17(2):75–76.
- Severina N.A., Sidorova Yu.V., Biderman B.V., Risinskaya N.V., Likold E.B., Glinshchikova O.A., Pshenichny A.S., Sudarikov A.B. Comparison of various methods for detecting non-standard *NPM1* gene insertion in AML patients. *Vestnik gematologii = Bulletin of hematology*. 2021;2:75–76. [In Russian].
19. Sekeres M.A., Elson P., Kalaycio M.E., Advani A.S., Copelan E.A., Faderl S., Kantarjian H.M., Estey E. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28–36. doi: 10.1182/blood-2008-05-157065
20. Shi Y., Chen X., Jin H., Zhu L., Hong M., Zhu Y., Wu Y., Qiu H., Wang Y., Sun Q., ... Qiao C. Clinical prognostic value of different *NPM1* mutations in acute myeloid leukemia patients. *Ann. Hematol.* 2024;103(7):2323–2335. doi: 10.1007/s00277-024-05786-w
21. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р., Иощенко С.Е., Сергеев А.Г. Сравнительный анализ результатов типирования молекулярных повреждений гена *NPM1* при острых миелоидных лейкозах с использованием прямого автоматического секвенирования и иммуногистохимического метода. *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2013;(4):124–127.
- Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Salakhov D.R., Ioshchenko S.E., Sergeyev A.G. Comparative analysis of the results of typing molecular damage of the *NPM1* gene in acute myeloid leukemia using direct automatic sequencing and immunohistochemical method. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2013;(4):124–127. [In Russian].
22. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г. Клинико-патогенетическая характеристика мутаций генов *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами в возрастной группе 15–45 лет. *Гены и клетки.* 2018;13(3):70–74. doi: 10.23868/201811036
- Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G. Clinical and pathological features *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia patients aged 15–45 years old. *Geny i kletki = Genes and Cells*. 2018;13(3):70–74. [In Russian]. doi: 10.23868/201811036
23. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р., Изотов Д.В., Иощенко С.Е., Сергеев А.Г. Детекция мутаций генов *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NPM1*, *TP53* и *WT1* при острых миелоидных лейкозах с нормальным кариотипом бластных клеток. *Вестн. Урал. мед. акад. науки.* 2016;(2):89–101. doi: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-89-101
- Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Salakhov D.R., Izotov D.V., Ioschenko S.E., Sergeev A.G. *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NPM1*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2016;(2):89–101. [In Russian]. doi: 10.22138/2500-0918-2016-14-2-89-101
24. Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Цыбакова Н.Ю., Клейна Е.В., Шабанова Е.С., Чечеткин А.В., Абдулкадыров К.М. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах *FLT3*, *CKIT*, *NRAS* и *NPM1*. *Гематол. и трансфузиол.* 2016;61(2):72–80. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80
- Petrova E.V., Martynkevich I.S., Polushkina L.B., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Tsybakova N.Yu., Kleina E.V., Shabanova E.S., Chechetkin A.V., Abdulkadyrov K.M. Clinical, hematological and molecular-genetic features of acute myeloid leukemia with mutations in *FLT3*, *CKIT*, *NRAS* and *NPM1*. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*. 2016;61(2):72–80. [In Russian]. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80
25. Белоцерковская Е.В., Зайкова Е.К., Петухов А.В., Демидов О.Н., Левчук К.А., Будаева И.Г., Зайцев Д.В., Роговая Ю.Д., Шатилова А.А., Богданов К.В., ... Гиршова Л.Л. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1* и их сочетания с мутациями *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами. *Клин. онкогематол.* 2021;14(1):13–21. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21
- Belotserkovskaya E.V., Zaykova E.K., Petukhov A.V., Demidov O.N., Levchuk K.A., Budayeva I.G., Zaytsev D.V., Rogovaya Yu.D., Shatilova A.A., Bogdanov K.V., ... Girshova L.L. Identification of mutations in *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1* genes of genome epigenetic regulation and their co-occurrence with *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1* mutations in acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2021;14(1):13–21. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21

26. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С., Чубукина Ж.В., Петрова Е.В., Кострома И.И., Иванова М.П., Мартыненко Л.С., Потихонова Н.А., Бубнова Л.Н., Абдулкадыров К.М. Особенности иммунофенотипа бластных клеток у больных *de novo* острым миелоидным лейкозом с нормальным кариотипом и мутацией FLT3-ITD. *Терапевт. арх.* 2014;86(3):71–73.

Gritsaev S.V., Martynkevich I.S., Chubukina Zh.V., Petrova E.V., Kostroma I.I., Ivanova M.P., Martynenko L.S., Potikhonova N.A., Bubnova L.N., Abdulkadyrov K.M. The specific features of the immunophenotype of blast cells in patients with *de novo* normal karyotype acute myeloid leukemia and FLT3-ITD mutation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014;86(3):71–77. [In Russian].

27. Sondka Z., Dhir N.B., Carvalho-Silva D., Jupe S., McLaren M.K., Starkey M., Ward S., Wilding J., Ahmed M., Argasinska J., ... Teague J. COSMIC: a curated database of somatic variants and clinical data for cancer. *Nucleic Acids Research.* 2024;52(D1):D1210–D1217. doi: 10.1093/nar/gkad986

28. Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., Buccisano F., Hourigan C.S., Ngai L.L., Tetters J.M., Bachas C., Baer C., Béné M.C., ... Cloos J. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021;138(26):2753–2767. doi: 10.1182/blood.2021013626

29. Sahasrabudhe K.D., Mims A.S. MRD in AML: who, what, when, where, and how? *Blood.* 2024;143(4):296–298. doi: 10.1182/blood.2023022226

30. Lachowicz C.A., Loghavi S., Kadia T.M., Daver N., Borthakur G., Pemmaraju N., Naqvi K., Alvarado Y., Yilmaz M., Short N., ... DiNardo C.D. Outcomes of older patients with NPM1-mutated AML: current

treatments and the promise of venetoclax-based regimens. *Blood Adv.* 2020;4(7):1311–1320. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001267

31. Wei Q., Wang S.A., Loghavi S., Fang H., Medeiros L.J., Wang W. Diagnostic utility of immunohistochemistry in detection of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia with a patchy distribution. *EJHaem.* 2024;5(2):379–382. doi: 10.1002/jha2.866

32. Wessex Regional Genetics Laboratory. NHS England Target Report Turnaround Times. Available at: clk.ru/3N5z3e

33. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., Dresdner G., Gross B., Sumer S.O., Sun Y., Jacobsen A., Sinha R., Larsson E., ... Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci. Signal.* 2013;6(269):pl1. doi: 10.1126/scisignal.2004088

34. Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А., Чухонцева И.А., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Мутации в «горячих» точках генов FLT3, NPM1, IDH1, IDH2 и DNMT3A при остром миелоидном лейкозе. *Сиб. онкол. ж.* 2025;24(1):125–141. doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141

Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Lyzlova A.A., Chukhontseva I.A., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Mutations in the “hot spots” of the FLT3, NPM1, IDH1, IDH2 and DNMT3A genes in acute myeloid leukemia. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology.* 2025;24(1):125–141. [In Russian]. doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141

35. Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы. Режим доступа: clk.ru/3N5ypH

Clinical guidelines. Acute myeloid leukemia. Available at: clk.ru/3N5ypH [In Russian].

Сведения об авторах:

Воропаева Елена Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7542-7285, e-mail: vena/81@mail.ru

Бурундукова Марина Викторовна, e-mail: mo_8@rambler.ru

Кузнецова Ирина Андреевна, e-mail: anda4@yandex.ru

Нечунаева Ирина Николаевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3157-9775, e-mail: nechir@mail.ru

Воронцова Екатерина Валерьевна, ORCID: 0000-0003-1336-2580, e-mail: Voroncovaek@yandex.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1261-5470, e-mail: postatgem@mail.ru

Information about the authors:

Elena N. Voropaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7542-7285, e-mail: vena/81@mail.ru

Marina V. Burundukova, e-mail: mo_8@rambler.ru

Irina A. Kuznetsova, e-mail: anda4@yandex.ru

Irina N. Nechunaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3157-9775, e-mail: nechir@mail.ru

Ekaterina V. Vorontsova, ORCID: 0000-0003-1336-2580, e-mail: Voroncovaek@yandex.ru

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7165-4496, e-mail: medik11@mail.ru

Tatyana I. Pospelova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1261-5470, e-mail: postatgem@mail.ru

Поступила в редакцию 31.03.2025

После доработки 23.04.2025

Принята к публикации 15.07.2025

Received 31.03.2025

Revision received 23.04.2025

Accepted 15.07.2025

Влияние генетического полиморфизма молекул Р-селектина и Е-селектина на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у больных синдромом тиреотоксикоза

Н.О. Гринь¹, О.В. Серебрякова¹, Ю.А. Витковский², Д.М. Серкин¹

¹ Читинская государственная медицинская академия Минздрава России
672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

² Многопрофильный медицинский центр «Медлюкс»
672000, г. Чита, ул. Бабушкина, 97

Резюме

Центральное место в развитии повреждения щитовидной железы занимает миграция иммунокомпетентных клеток. В ней принимает участие лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА), благодаря которой осуществляется не только продвижение клеток через стенку сосудов, но и взаимосвязь с другими клеточными и гуморальными механизмами, вовлеченными в иммунный механизм защиты, а также с реакцией эндотелиальной стенки сосудов. Цель работы – изучить влияние ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов Р-селектина (*SELP*) (Thr715Pro), Е-селектина (*SELE*) (Leu544Phe и Ser128Arg), концентрации их растворимых форм sP- и sE-селектина и ЛТА при синдроме тиреотоксикоза. **Материал и методы.** Исследование охватило 63 человека, страдающих от тиреотоксикоза, вызванного диффузным токсическим зобом в 56 % случаев и узловым или многоузловым токсическим зобом в 44 % случаев. Для сравнения выбрана контрольная группа из 48 здоровых добровольцев, которые были сопоставимы по возрасту и полу. Определяли ЛТА, полиморфизм генов молекул Р-селектина и Е-селектина, концентрацию sP- и sE-селектина. **Результаты и их обсуждение.** Обнаружено, что у пациентов, страдающих синдромом тиреотоксикоза, снижается способность лимфоцитов формировать связи с тромбоцитами: количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагрегатов у них составляло 5,2 [3,9; 6,6] %, в то время как у здоровых людей – 14,0 [12,1; 15,2] % ($p < 0,05$). Также отмечается уменьшение количества тромбоцитов, вступающих в контакт с лимфоцитами. У пациентов с тиреотоксикозом с гетерозиготным генотипом Thr/Pro по SNP Thr715Pro гена *SELP* концентрация sP-селектина в два раза меньше, чем у гомозигот Thr/Thr ($p < 0,05$). При анализе содержания sE-селектина не выявлено различий, которые могли бы зависеть от SNP Leu544Phe и Ser128Arg гена *SELE*, влияние указанных полиморфизмов на ЛТА также не установлено. **Заключение.** У пациентов с тиреотоксикозом наблюдается значительное снижение адгезии между лимфоцитами и тромбоцитами. Концентрация sP-селектина различна в зависимости от генотипа пациента по гену *SELP*, что в свою очередь влияет на ЛТА в разной степени.

Ключевые слова: лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, тиреотоксикоз, sP-селектин, sE-селектин, лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Гринь Н.О., e-mail: i.natascha89@mail.ru

Для цитирования. Гринь Н.О., Серебрякова О.В., Витковский Ю.А., Серкин Д.М. Влияние генетического полиморфизма молекул Р-селектина и Е-селектина на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у больных синдромом тиреотоксикоза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):181–186. doi: 10.18699/SSMJ20250419

Effect of genetic polymorphism of P-selectin and E-selectin molecules on lymphocyte-platelet adhesion in patients with hyperthyroidism syndrome

N.O. Grin¹, O.V. Serebryakova¹, Yu.A. Vitkovsky², D.M. Serkin¹

¹ Chita State Medical Academy of Minzdrav of Russia
672000, Chita, Gorkogo st., 39a

² Multipurpose Medical Center "Medlux"
672000, Chita, Babushkina st., 97

Abstract

The migration of immunocompetent cells plays a central role in the development of thyroid damage. It involves lymphocyte-platelet adhesion (LPA), which not only promotes cell movement through the vascular wall, but also the relationship between other cellular and humoral mechanisms engaged in the immune defense mechanism, as well as the response of the vascular endothelial wall. The aim of the study was to investigate the effect of associations of single nucleotide polymorphism (SNP) of P-selectin gene (*SELP*) (Thr715Pro), E-selectin gene (*SELE*) (Leu544Phe and Ser128Arg), the level of their soluble forms sP- and sE-selectin and LPA in hyperthyroidism syndrome. **Material and methods.** 63 patients with hyperthyroidism syndrome due to diffuse toxic goiter (56 %) and nodular/multi-nodular toxic goiter (44 %) were studied. The control group consisted of 48 practically healthy volunteers, matched for sex and age. The LPA, the polymorphism of the P- and E-selectin genes, the concentration of sP- and sE-selectin was determined. **Results and discussion.** It was found that in patients suffering from thyrotoxicosis syndrome, the ability of lymphocytes to form bundles with platelets decreases: the number of lymphocyte-platelet coaggregates (LTC) in them was 5.2 [3.9; 6.6] %, while in healthy people it was 14.0 [12.1; 15.2] % ($p < 0.05$). There is also a decrease in the number of platelets coming into contact with lymphocytes. In patients with thyrotoxicosis with a heterozygous Thr/Pro genotype for the Thr715Pro SNP of the *SELP* gene, the concentration of sP-selectin is two times lower than in homozygotes Thr/Thr ($p < 0.05$). The analysis of the sE-selectin content revealed no differences that could depend on the *SELE* Leu544Phe and Ser128Arg SNP, the effect of these polymorphisms on LPA has also not been established. **Conclusions.** In patients with hyperthyroidism, there is a significant decrease in adhesion between lymphocytes and platelets. The concentration of sP-selectin varies depending on patient's genotype at *SELP* gene SNP Thr715Pro, which in turn affects LPA to varying degrees.

Key words: lymphocyte-platelet adhesion, hyperthyroidism syndrome, sE-selectin, sP-selectin, lymphocyte-platelet index.

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

Correspondence author. Grin N.O., e-mail: i.natascha89@mail.ru

Citation. Grin N.O., Serebryakova O.V., Vitkovsky Yu.A., Serkin D.M. Effect of genetic polymorphism of P-selectin and E-selectin molecules on lymphocyte-platelet adhesion in patients with hyperthyroidism syndrome. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):181–186. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250419

Введение

При развитии иммунологического тиреотоксикоза щитовидная железа является мишенью для аутоиммунных реакций. При нарушении иммунологической толерантности в щитовидной железе наблюдается массивированная инфильтрация лимфоцитами, вовлеченными в аутоиммунный процесс, что ведет к изменению ее структуры и функции. Среди множества механизмов повреждения железы при ее патологии центральное место занимает миграция иммунокомпетентных клеток. В ней принимает участие лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА), благодаря которой осуществляется не только продвижение клеток через стенку сосудов, но и взаимосвязь с другими клеточными и гуморальными механизмами, вовлеченными в иммунный механизм защиты, в первую очередь с эндотелиальными

клетками, гемостазом. При тиреотоксикозе наблюдается изменение содержания лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, сопровождающееся снижением относительного числа лимфоцитов и клеток, несущих маркеры CD4 и CD8, также отмечается уменьшение абсолютного содержания Т-независимых и Т-зависимых NK-клеток (CD3-CD16⁺CD56⁺ и CD3⁺CD16⁺CD56⁺ соответственно), уровня иммуноглобулинов IgA и IgM [1]. Однако в работе по изучению иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом в состоянии эутиреоза снижение общего содержания лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD3-CD16⁺CD56⁺, CD71⁺, CD25⁺, CD54⁺ выявлено на фоне увеличения концентрации ИФН-γ, ИЛ-6, IgA, IgM, IgG [2]. Таким образом, механизмы уменьшения числа контактов между лимфоцитами и тромбоцитами при иммунопатологических процессах в щитовидной железе до конца не раскрыты. Известно,

что в качестве мостов между лимфоцитами и кровяными пластинками выступают адгезивные молекулы, такие как Р-селектин, ICAM-1, ICAM-2 и др. [3, 4]. Мы предполагаем, что исследование генетических вариантов и уровня этих молекул позволит раскрыть тонкие механизмы миграции лимфоцитов в щитовидную железу и объяснить индивидуальную предрасположенность к развитию тиреотоксикоза.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния полиморфных ассоциаций генов Р-селектина (*SELP* Thr715Pro), Е-селектина (*SELE* Leu544Phe и *SELE* Ser128Arg) и концентрации растворимых форм адгезивных молекул sР-селектина, Е-селектина, ICAM-1 и ICAM-2 на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию при синдроме тиреотоксикоза.

Материал и методы

Под наблюдением находились 63 пациента (55 женщин и 8 мужчин) с синдромом тиреотоксикоза, вызванного диффузным токсическим зобом в 56 % случаев и узловым или многоузловым токсическим зобом – в 44 % случаев. Средний возраст пациентов составил 42 [34; 50] года. Для сравнения выбрана контрольная группа из 48 здоровых добровольцев, которые были сопоставимы по полу и возрасту (41 [28; 51] год). Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых, с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации и одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия (протокол № 74 от 06.11.2015).

Забор крови проводился утром натощак. Для определения ЛТА использовали метод Ю.А. Витковского и соавт. [5]. Кровь больных, предварительно гепаринизированную, наслаивали на градиент фиколл-урографин (плотность 1,077 г/см³) и выделяли лимфоциты. После сбора интерфазного кольца, содержащего клетки и кровяные пластинки, проводили однократное промывание фосфатно-солевым буфером (рН 7,4) и центрифугировали при 1000 оборотах в минуту в течение 3–4 минут. Затем освобождали верхний слой жидкости, осадок изучали под микроскопом в камере Горяева. Считали количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на 100 клеток (ЛТК) и лимфоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ), характеризующий количество тромбоцитов, которые вступают в контакт с лимфоцитами.

Концентрацию растворимых форм молекул Р-селектина (sР-селектин) и Е-селектина (sЕ-селектин) измеряли мультиплексным анализом

с использованием наборов LEGENDplex Human Adhesion Molecule Panel (13-plex) (Biolegend, США). Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов молекул Р-селектина (*SELP* Thr715Pro), Е-селектина (*SELE* Leu544Phe и *SELE* Ser128Arg) определяли методом ПЦР с использованием праймеров ООО НПФ «Литех» (Москва) с реальным временем детекции. Генотипы исследованного контингента проверяли на соответствие закону Харди – Вайнберга.

Статистический анализ данных исследования выполнялся с использованием программы SPSS Statistics 21.0. По итогам проверки вариационных рядов на нормальность с применением критерия Колмогорова – Смирнова для обработки данных использовались непараметрические статистические методы. Для анализа количественных показателей применялся критерий Краскела – Уоллиса, в случае обнаружения значимых различий проводилось попарное сравнение групп с использованием критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в формате медианы с указанием нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]).

Для проверки соответствия распределения генотипов ожидаемым значениям в условиях равновесия Харди – Вайнберга, а также для сравнения частот генотипов и аллелей между группами исследования использовался критерий χ^2 . При попарном сравнении частот аллелей и генотипов применялся критерий χ^2 , в некоторых случаях с поправкой Йейтса, а также двусторонний точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее нами показано, что у больных с синдромом тиреотоксикоза уровень тиреотропного гормона существенно снижен [6], а концентрация свободного Т4 закономерно повышена на фоне увеличенного содержания аутоантител к тиреопероксидазе [5]. В настоящее время не вызывает сомнений, что синдром тиреотоксикоза является результатом иммунного повреждения ткани щитовидной железы, изменения функции эндотелия сосудов, обеспечивающего в норме адекватную регуляцию кровотока и миграцию иммунокомпетентных клеток. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов через адгезию тесно связано с изменениями в иммунной системе и реакцией эндотелия сосудов [6–9]. В связи с этим в рамках отдельной серии исследований нами была изучена ЛТА у пациентов с синдромом тиреотоксикоза. Ранее установлено, что в норме лимфоциты способны к спонтанному образованию розеток с тромбоцитами. При этом доказано, что с тромбоцитами взаи-

модействуют преимущественно Т-хелперы, а при активации интерлейкином-2 – также НК-клетки [4, 5]. В качестве лигандов ЛТА выступают различные молекулы адгезии, включая ICAM-1. Механизм взаимодействия лимфоцитов и тромбоцитов включает формирование интегриновых и неинтегриновых связей с участием альфа-IIb/бета-3- и бета-1-интегринов, Р-селектина и его лиганда, рецептора CD40 и его лиганда, ICAM-1 [3, 10, 11].

В настоящем исследовании выявлено, что у пациентов с синдромом тиреотоксикоза снижена способность лимфоцитов к образованию коагратов с тромбоцитами: уменьшается количество ЛТК (как в абсолютном, так и в относительном выражении) и тромбоцитов, взаимодействующих с лимфоцитами (табл. 1).

Учитывая, что в формировании лейкоцитарно-тромбоцитарных мостов принимают участие различные адгезивные молекулы, ранее мы исследовали содержание sP- и sE-селектина, sICAM-1 и sICAM-2 у пациентов с синдромом тиреотоксикоза и здоровых людей, и только уровень sICAM-1 у больных оказался повышенным [6]. Это явление, вероятно, связано с более выраженным протеолизом адгезивных молекул на поверхности мембраны лейкоцита, что косвенно может свидетельствовать о повышенной активации лимфоцитов и их миграции в ткань щитовидной железы.

В данной работе мы исследовали, как концентрация sP- и sE-селектина изменяется в зависимости от наличия полиморфизмов кодирующих их генов, а также как это влияет на ЛТА. При этом мы не проводили сравнение показателей ЛТА у пациентов с аналогичными данными у здоровых лиц, так как они существенно меньше (см. табл. 1), но сосредоточились на анализе разницы между гомозиготным и гетерозиготным носительством генов соответствующих молекул (SNP). На концентрацию sP-селектина влияет зиготность кодирующих его генов (табл. 2): у больных тиреотоксикозом с гомозиготным генотипом Thr/Thr по SNP Thr715Pro гена *SELP* содержание

Таблица 1. Показатели ЛТА у обследованных лиц

Table 1. Lymphocyte and platelet adhesion indicators in examined individuals

Показатель	Контроль (n = 48)	Больные тиреотоксикозом (n = 63)
Число лимфоцитов, мкл	2427 [2328; 2617]	2202 [2054; 2436]
Количество ЛТК, %	14,0 [12,1; 15,2]	5,2* [3,9; 6,6]
Количество ЛТК в 1 мкл	340 [236; 375]	114* [236; 375]
ЛТИ	5,4 [4,8; 5,6]	2,8* [2,2; 3,1]

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$.

sP-селектина, показатели ЛТК и ЛТИ оказались максимальными. Различия в содержании sE-селектина в зависимости от зиготности по SNP Leu544Phe и Ser128Arg гена *SELE* не обнаружены (табл. 3).

Адгезивные взаимодействия между тромбоцитами и лимфоцитами являются важными звеньями механизмов, обеспечивающих миграцию лейкоцитов в зону повреждения, а следовательно, воспаления и развития там иммунных и репаративных реакций. Процесс адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к клеткам эндотелия играет ключевую роль в развитии ишемического повреждения сосудов. Это явление связано с активацией тканевого фактора, который доставляется к моноцитам тромбоцитами за счет их связывания, опосредованного Р-селектином. В результате тромбоциты способствуют увеличению фагоцитарной активности лейкоцитов благодаря выделяемым ими факторам, таким как тромбоцитарный фактор-4 и RANTES. Кроме того, активированные Т-лимфоциты способствуют экспрессии

Таблица 2. Содержание sP-селектина в крови больных с синдромом тиреотоксикоза в зависимости от генотипа по SNP Thr715Pro гена *SELP*

Table 2. The content of sP-selectin in the blood of patients with thyrotoxicosis syndrome depending on the genotype at SNP Thr715Pro of *SELP* gene

Показатель	Thr/Thr, n = 40	Thr/Pro, n = 22	Pro/Pro, n = 1
Содержание sP-селектина, нг/мл	22,68 [11,36; 35,73]	10,86* [7,48; 17,5]	11,4
Количество ЛТК, %	5,9 [4,1; 6,8]	3,1* [2,0; 3,6]	3,6
ЛТИ	2,8 [2,2; 3,1]	1,6* [1,1; 1,9]	1,8

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя носителей генотипа Thr/Thr статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 3. Содержание sE-селектина в крови больных с синдромом тиреотоксикоза в зависимости от генотипа по SNP Leu544Phe и Ser128Arg гена SELE**Table 3.** The content of sE-selectin in the blood of patients with thyrotoxicosis syndrome depending on the genotype at SNP Leu544Phe and Ser128Arg Thr715Pro of SELE gene

Показатель	SNP Leu544Phe			SNP Ser128Arg		
	Leu/Leu, n = 59	Leu/Phe, n = 2	Phe/ Phe, n = 2	Ser/Ser, n = 54	Ser/Arg, n = 5	Arg/Arg, n = 4
Содержание sE-селектина, нг/мл	6,32 [4,58; 8,81]	7,55 [5,55; 9,55]	7,62 [5,12; 10,12]	6,87 [4,74; 9,19]	5,56 [3,01; 10,12]	5,32 [5,08; 5,54]
Количество ЛТК, %	4,1 [3,2; 5,9]	3,5 [2,9; 4,0]	3,4 [2,7; 4,1]	4,8 [3,2; 6,2]	4,5 [3,2; 4,9]	5,0 [3,1; 5,7]
ЛТИ	2,7 [2,1; 3,3]	2,2 [1,6; 2,8]	3,0 [2,7; 3,7]	2,6 [2,1; 3,2]	2,5 [2,0; 3,1]	2,3 [1,6; 3,3]

Р-селектина как на тромбоцитах, так и на клетках эндотелия [4].

В то же время помимо неспецифических защитных реакций в организме формируется иммунный ответ, в котором ключевую роль играют лимфоциты; обнаруженный нами ранее высокий уровень аутоантител к тиреопероксидазе указывает на активизацию иммунного ответа в щитовидной железе и повреждение ее тканей. В настоящей работе показано, что у пациентов с тиреотоксикозом наблюдается снижение ЛТА. На содержание адгезивных молекул может влиять полиморфизм генов, включающий однонуклеотидные замены. Оказалось, что такая зависимость присуща Р-селектину: у гомозигот Thr/Thr по SNP Thr715Pro кодирующего его гена *SELP* концентрация растворимой формы этой молекулы больше, чем у гетерозигот. Мы считаем, что высокий уровень растворимых молекул свидетельствует об активной миграции лимфоцитов. Чем больше активированы лимфоциты, тем больше они вовлекаются в миграционные процессы, тем востребованнее становится Р-селектин как один из лигандов, образующих лимфоцитарно-тромбоцитарные мосты. Следовательно, повышение уровня sP-селектина в плазме является результатом протеолитического отщепления мембранной формы Р-селектина, что служит ключевым стимулом для миграции лейкоцитов. Транслируемый белок у гомозигот, вероятно, проявляет более высокое сродство к протеазам, поэтому концентрация у них максимальная. Гетерозиготы и минорные гомозиготы транслируют белок с аминокислотной заменой, что сказывается на протекании ферментной реакции. Рассматриваемые в работе генетические варианты Е-селектина не проявляют каких-либо особенностей при различном носительстве SNP Leu544Phe и Ser128Arg гена *SELE*.

Заключение

При синдроме тиреотоксикоза у пациентов резко снижается ЛТА. Различные варианты гена, кодирующего Р-селектин, оказывают неодинаковое влияние на ЛТА, а его содержание зависит от генотипа пациента по SNP Thr715Pro гена *SELP*.

Список литературы

1. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Гвоздева О.В., Роднина О.С., Солпов А.В. Состояние иммунитета и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при диффузном токсическом зобе. *Мед. иммунол.* 2010;12(1-2):133–138. doi: 10.15789/1563-0625-2010-1-2-133-138
2. Верещагина К.В., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Особенности гематологических и иммунных реакций у больных аутоиммунным тиреоидитом, проживающих в Арктическом регионе Российской Федерации. *Клин. мед.* 2023;101(4-5):216–222. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-216-222
3. Солпов А.В. Влияние цитокинов на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию. *Тромбоз, гемостаз и реол.* 2002;(1):34–36.
4. Солпова О.А., Аветисян М.А., Терешков П.П., Солпов А.В., Витковский Ю.А. Участие TCR αβ- и γδ- Т лимфоцитов, Р-селектина в формировании клеточно-тромбоцитарных коагрегатов. *Забайк. мед. вестн.* 2016;(2):71–79.
5. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. *Иммунология.* 1999;20(4):35–37.
6. Гринь Н.О., Серкин Д.М., Серебрякова О.В. Особенности развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с тиреотоксикозом. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2022;(6-1):125. doi:10.17513/spno.32172
7. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Мед. иммунол.* 2006;8(5-6):745–753. doi: 10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753
8. Spectre G., Zhu L., Ersoy M., Hjendahl P., Savion N., Varon D., Li N. Platelets selectively enhance lymphocyte adhesion on subendothelial ma-

trix under arterial flow conditions. *Thromb. Haemost.* 2012;108(2):328–337. doi: 10.1160/TH12-02-0064

9. Huilcaman R., Venturini W., Fuenzalida L., Cayo A., Segovia R., Valenzuela C., Brown N., Moore-Carrasco R. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression. *Cells.* 2022;11(6):1014. doi: 10.3390/cells11061014

10. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y., Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. Platelets enhance CD4⁺ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb. Haemost.* 2006;95(5):815–821.

11. Shenkman B., Brill G., Solpov A., Vitkovsky Y., Kuznik B., Koltakov A., Kotev-Emeth S., Savion N., Bank I. CD4⁺ lymphocytes require platelets for adhesion to immobilized fibronectin in flow: role of beta(1) (CD29)-, beta(2) (CD18)-related integrins and non-integrin receptors. *Cell. Immunol.* 2006;242(1):52–59. doi: 10.1016/j.cellimm.2006.09.005

References

1. Kuznik B.I., Vitkovsky Yu.A., Gvozdeva O.V., Rodnina O.S., Solpov A.V. Immunity and lymphocyte-platelet adhesion in diffuse toxic goiter. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2010;12(1-2):133–138. [In Russian]. doi:10.15789/1563-0625-2010-1-2-133-138

2. Vereshchagina K.V., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Features of hematological and immune reactions in patients with autoimmune thyroiditis living in the Arctic region of the Russian Federation. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2023;101(4-5):216–222. [In Russian]. [In Russian]. doi:10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-216-222

3. Solpov A.V. The effect of cytokines on lymphocyte-platelet adhesion. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2002;(1):34–36. [In Russian].

4. Solpova O.A., Avetisyan M.A., Tereshkov P.P., Solpov A.V., Vitkovsky Yu.A. Participation of TCR

$\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ - T lymphocytes, P-selectin in the formation of cell-platelet coaggregates. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2016;(2):71–79. [In Russian].

5. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. The phenomenon of lymphocyte-platelet rosette formation. *Immunologiya = Immunology.* 1999;20(4):35–37. [In Russian].

6. Grin N.O., Serkin D.M., Serebryakova O.V. Features of the development of endothelial dysfunction in patients with hyperthyroidism. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2022;(6-1):125. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.32172

7. Vitkovsky Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2006;8(5-6):745–753. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753

8. Spectre G., Zhu L., Ersoy M., Hjendahl P., Savion N., Varon D., Li N. Platelets selectively enhance lymphocyte adhesion on subendothelial matrix under arterial flow conditions. *Thromb. Haemost.* 2012;108(2):328–337. doi: 10.1160/TH12-02-0064

9. Huilcaman R., Venturini W., Fuenzalida L., Cayo A., Segovia R., Valenzuela C., Brown N., Moore-Carrasco R. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression. *Cells.* 2022;11(6):1014. doi: 10.3390/cells11061014

10. Solpov A., Shenkman B., Vitkovsky Y., Brill G., Koltakov A., Farzam N., Varon D., Bank I., Savion N. Platelets enhance CD4⁺ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors. *Thromb. Haemost.* 2006;95(5):815–821.

11. Shenkman B., Brill G., Solpov A., Vitkovsky Y., Kuznik B., Koltakov A., Kotev-Emeth S., Savion N., Bank I. CD4⁺ lymphocytes require platelets for adhesion to immobilized fibronectin in flow: role of beta(1) (CD29)-, beta(2) (CD18)-related integrins and non-integrin receptors. *Cell. Immunol.* 2006;242(1):52–59. doi: 10.1016/j.cellimm.2006.09.005

Сведения об авторах:

Гринь Наталья Олеговна, ORCID: 0009-0003-7146-8241, e-mail: i.natascha89@mail.ru

Серебрякова Ольга Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4418-2531, e-mail: serebryakova_ol@mail.ru

Витковский Юрий Антонович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9244-1038, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

Серкин Дмитрий Михайлович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6823-9523, e-mail: serkind@yandex.ru

Information about the authors:

Natalya O. Grin, ORCID: 009-0003-7146-8241, e-mail: i.natascha89@mail.ru

Olga V. Serebryakova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4418-2531, e-mail: serebryakova_ol@mail.ru

Yurii A. Vitkovsky, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9244-1038, e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

Dmitrii M. Serkin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6823-9523, e-mail: serkind@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.02.2025

После доработки 02.04.2025

Принята к публикации 21.06.2025

Received 17.02.2025

Revision received 02.04.2025

Accepted 21.06.2025

Иммунологические маркеры и состояние костной и мышечной ткани у пациентов с ревматоидным артритом

О.В. Добровольская, Е.Ю. Самаркина, М.А. Диатроптова, М.В. Козырева,
А.О. Сорокина, Н.В. Торопцова

*НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
115522, г. Москва, Каширское ш., 34А*

Резюме

Остеопороз (ОП) и саркопения являются частыми осложнениями при ревматоидном артрите (РА). Состояние костной и мышечной ткани может быть связано с активностью различных иммунологических маркеров. Цель исследования – изучить взаимосвязь между иммунологическими маркерами и состоянием костной и мышечной ткани у женщин с РА. **Материал и методы.** В исследование включены 163 женщины (возраст 61,0 [52,0; 66,0] года (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]) с подтвержденным РА. С помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии оценивали минеральную плотность кости (МПК) и мышечную массу. Определяли уровень С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, миостатина, фоллистатина, ИЛ-6, рецепторов к ИЛ-6, инсулиноподобного фактора роста-1, адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов-23, фактора некроза опухоли SF12 и склеростина в сыворотке крови. **Результаты.** В зависимости от наличия ОП пациентки различались по содержанию склеростина, который у лиц с ОП был меньше, чем у женщин без ОП ($p < 0,001$). У пациенток с саркопеническим фенотипом концентрация ИЛ-6, рецепторов к ИЛ-6 и склеростина меньше ($p = 0,038$, $p = 0,040$ и $p = 0,003$ соответственно), а уровень инсулиноподобного фактора роста-1 – больше ($p = 0,014$), чем у лиц без саркопенического фенотипа. В многофакторном линейном регрессионном анализе установлена независимая позитивная связь содержания склеростина с МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра ($\beta = 0,28$, $p = 0,017$ и $\beta = 0,25$, $p = 0,028$ соответственно) и отрицательная ассоциация между уровнем адипонектина и общей и аппендикулярной мышечной массой ($\beta = -0,21$, $p = 0,045$ и $\beta = -0,25$, $p = 0,036$ соответственно), аппендикулярным мышечным индексом ($\beta = -0,30$, $p = 0,041$). **Заключение.** У женщин с РА МПК взаимосвязана с уровнем склеростина, а мышечная масса – с содержанием адипонектина. Влияние различных цитокинов на МПК и мышечную массу у пациентов с РА требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, саркопения, цитокины, адипокины, адипонектин, лептин, склеростин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой РК 125020501433-4.

Автор для переписки. Добровольская О.В., e-mail: olgavdobr@mail.ru

Для цитирования. Добровольская О.В., Самаркина Е.Ю., Диатроптова М.А., Козырева М.В., Сорокина А.О., Торопцова Н.В. Иммунологические маркеры и состояние костной и мышечной ткани у пациентов с ревматоидным артритом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):187–195. doi: 10.18699/SSMJ20250420

Immunological factors, bone and lean tissue status in patients with rheumatoid arthritis

O.V. Dobrovolskaya, E.Yu. Samarkina, M.A. Diatroptova, M.V. Kozyreva, A.O. Sorokina,
N.V. Toroptsova

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Moscow, Kashirskoe hwy., 34A*

Abstract

Osteoporosis (OP) and sarcopenia are common complications of rheumatoid arthritis (RA). The bone and muscle tissue status may be related to the activity of various immunological factors. Aim of the study was to investigate the association between immunological factors and the bone and lean tissue status in women with RA. **Material and methods.** The study included 163 postmenopausal women with confirmed RA (age 61.0 [52.0; 66.0] years, median [lower quartile; upper quartile]). A clinical and laboratory examination was performed including dual-energy X-ray absorptiometry to assess bone mineral density (BMD) and lean mass. The levels of C-reactive protein, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide, myostatin, follistatin, IL-6, IL-6 receptors, insulin-like growth factor 1, adiponectin, leptin, fibroblast growth factor 23, tumor necrosis factor SF12 and sclerostin in blood serum were determined. **Results.** Persons with OP had higher level of sclerostin compared to those without it ($p < 0.001$). In sarcopenic patients IL 6, rIL 6, and sclerostin contents were lower ($p = 0.038$, $p = 0.040$, and $p = 0.003$, respectively), and insulin-like growth factor 1 concentration was higher ($p = 0.014$) than in those without sarcopenia. Multivariate linear regression revealed an independent positive association of sclerostin level with lumbar spine and femoral neck BMD ($\beta = 0.28$, $p = 0.017$ and $\beta = 0.25$, $p = 0.028$, respectively) and a negative association of adiponectin level with total and appendicular lean mass ($\beta = -0.21$, $p = 0.045$ and $\beta = -0.25$, $p = 0.036$, respectively) and appendicular lean mass index ($\beta = -0.30$, $p = 0.041$). **Conclusions.** In women with RA, BMD correlates with sclerostin level, and muscle mass – with adiponectin content. The effect of various cytokines on BMD and lean mass in patients with RA requires further study.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, sarcopenia, cytokines, adipokines, adiponectin, leptin, sclerostin.

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

Financing. The study was conducted as part of the fundamental scientific topic of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology No. 125020501433-4.

Correspondence author. Dobrovolskaya O.V., e-mail: olgavdobr@mail.ru

Citation. Dobrovolskaya O.V., Samarkina E. Yu., Diatroptova M.A., Kozyreva M.V., Sorokina A.O., Toroptsova N.V. Immunological factors, bone and lean tissue status in patients with rheumatoid arthritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):187–195. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250420

Введение

Поражение опорно-двигательного аппарата при ревматоидном артрите (РА) характеризуется не только наличием суставного синдрома как основной составляющей данного заболевания, но и возможным развитием остеопороза (ОП) и саркопении (СП), рассматривающихся как осложнение РА на фоне длительно текущего хронического воспаления, ограничения физической активности пациентов и терапии глюкокортикоидами. Как ОП, так и СП определяют повышенный риск возникновения низкоэнергетических переломов, инвалидности и преждевременной смертности [1, 2]. Кости и мышцы не только связаны между собой структурно и функционально, но также взаимодействуют друг с другом за счет аутокринных и паракринных влияний различных цитокинов, продуцируемых жировой, костной, мышечной и хрящевой тканью. Родственное происхождение клеток может быть причиной их перекрестного влияния на различные типы тканей. Например, адипоциты, остеобласты и хондробласты происходят из стволовых клеток-предшественников мезенхимального роста и обладают некоторыми общими регуляторными факторами [3], что может определять их перекрестное воздействие на

костную и мышечную ткань и объяснять потенциальное участие в патогенезе ОП и СП.

«Золотым» стандартом оценки минеральной плотности кости (МПК) и количественного определения мышечной массы является дуоэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual X-ray absorptiometry, DXA). Однако обеспеченность денситометрами в России остается недостаточной даже для диагностики ОП [4], а возможность анализа состава тела и выявления СП минимальна с учетом необходимости дополнительной установки дорогостоящего программного обеспечения. Поэтому проводятся исследования по поиску возможного биохимического метода диагностики ОП, более доступного и экономически эффективного. Так, предпринимались попытки прогнозирования ОП и риска связанных с ней переломов на основании измерения содержания адипокинов в сыворотке крови [5], однако в настоящее время не определены стандартизированные показатели различных цитокинов и не установлены глобальные закономерности ассоциации между их концентрацией и величиной МПК. Например, согласно сводным данным изучения связи между уровнем лептина и МПК у лиц без сопутствующих заболеваний прямая и обратная корреляционная связь установлена со-

ответственно в 6 и 2 исследованиях, а еще в 10 значимой ассоциации не выявлено. Также достаточно противоречивые данные получены у лиц с коморбидной патологией, в основном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или с хронической болезнью почек, а упоминание об исследовании таких закономерностей при ревматических заболеваниях в цитируемом обзоре отсутствует [6]. А. Ngeuleu et al. показали значимую связь содержания некоторых цитокинов не только с хроническим воспалением, но и с повышенным уровнем общей смертности, что указывает на необходимость более глубокого понимания ассоциаций между цитокинами и другими биологическими маркерами с МПК и мышечной массой [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между иммунологическими маркерами и состоянием костной и мышечной ткани у женщин с РА.

Материал и методы

Обследованы 163 женщины 40–75 лет, подписавшие информированное согласие; исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. РА подтвержден в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) (табл. 1). В исследование не включали пациенток, у которых не мог быть проведен анализ состава тела вследствие установленных суставных эндопротезов и других металлоконструкций. Также критериями невключения являлись РА с 3–4 классом функциональной недостаточности, ревматические заболевания, кроме РА, сопутствующие эндокринопатии, миопатии любого генеза, заболевания, сопровождающиеся тяжелой органной недостаточностью, онкологические заболевания.

Обследование включало опрос пациентов по специально разработанной анкете, осмотр с оценкой активности заболевания по индексу DAS 28 (Disease Activity Score), иммунологический анализ с количественной оценкой содержания С-реактивного белка (СРБ), РФ, АЦЦП, ИЛ-6), рецепторов к ИЛ-6 (рИЛ-6), миостатина, фоллистатина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), адипонектина, лептина, фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), склеростина и фактора некроза опухоли SF12 (ФНО SF12). Уровень фоллистатина, рИЛ-6 и ИФР-1 определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов RayBiotech (США), для измерения концентрации миостатина применяли наборы Immunodiagnostik AG (ФРГ), лептина – DBC (Канада), адипонектина, ФРФ 23 и ФНО SF12 – Cloud-Clone Corp. (США), ИЛ-6 – Invitrogen (Австрия),

склеростина – Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия).

МПК в поясничном отделе позвоночника (L1-L4), проксимальном отделе бедра (ПОБ) в целом и шейке бедра (ШБ), а также состав тела определяли с помощью сканера DXA (Lunar Prodigy GE, США). При Т-критерии $\leq -2,5$ стандартных отклонения диагностировали ОП. У всех пациенток оценили общую, аппендикулярную мышечную массу (ОММ и АММ) и рассчитали аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), представляющий собой отношение АММ к квадрату роста; при АМИ $< 5,5$ кг/м² отмечали наличие саркопенического фенотипа (СПФ).

Полученные результаты обработаны с помощью программного обеспечения STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Непрерывные количественные данные представлены как медиана и интервал между нижним и верхним квартилем (Ме [Q25; Q75]), так как проверка распределения большинства изучаемых параметров показала отсутствие нормального распределения. Сравнительный анализ между двумя независимыми группами проведен с помощью U-теста Манна – Уитни. Взаимосвязь между показателями определена с

Таблица 1. Характеристика обследованных женщин с РА

Table 1. Characteristics of the examined women with rheumatoid arthritis

Показатель	Значение
Возраст, лет	61,0 [52,0; 66,0]
ИМТ, кг/м ²	26,2 [22,9; 29,7]
Постменопауза, n (%)	142 (87,1)
Длительность постменопаузы, лет	12,0 [6,0; 18,0]
Низкоэнергетические переломы после 40 лет, n (%)	45 (27,6)
Длительность РА	8,0 [3,5; 15,0]
РФ положительный, n (%)	134 (82,2)
АЦЦП положительный, n (%)	120 (80,0)
Прием глюкокортикоидов (ГК), n (%)	90 (55,2)
Длительность приема глюкокортикоидов, лет	3,0 [1,3; 8,0]
Средняя суточная доза глюкокортикоидов, мг	5,0 [1,3; 9,4]
Базисная противовоспалительная терапия, n (%)	135 (82,8)
Биологическая терапия, n (%)	57 (35,0)

Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, тест выполнен у 150 пациентов.

последовательным использованием корреляционного (по Спирмену, коэффициент корреляции r), линейного регрессионного однофакторного и многофакторного анализа (β – коэффициент регрессии, SEE – standard error of estimate, стандартная ошибка оценки). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

СОЭ, содержание СРБ и DAS 28 составили 22 [13; 45] мм/ч, 7,3 [1,4; 20,7] мг/л и 5,17 [4,48; 5,92] соответственно. Умеренная или высокая активность РА отмечена у 155 (95,1 %) пациенток, эрозивный РА на основании рентгенологического обследования – у 133 (81,6 %), системные проявления заболевания – у 61 (37,4 %) больного. По результатам DXA у 63 (38,7 %) пациенток выявлен ОП хотя бы в одном отделе осевого скелета, у 59 (36,2 %) – остеопения, у 41 (25,2 %) показатели Т-критерия соответствовали нормальным значениям во всех областях измерения. Пациентки с ОП были значимо старше и имели значимо меньший индекс массы тела (ИМТ), чем женщины без ОП (табл. 2). Не выявлено различий между группами в зависимости от наличия ОП по длительности РА, по частоте использования глюкокортикоидов, по длительности приема, суточной и кумулятивной дозе глюкокортикоидов ($p > 0,05$). У пациенток с ОП обнаружено значимо меньшее содержание склеростина ($p < 0,001$), отмечена тенденция к более высокому уровню у них провоспалительных маркеров (СРБ и ФНО SF12), однако статистической значимости различия по этим показателям не достигли ($p > 0,05$).

При исследовании состава тела наличие СПФ выявлено у 34 (20,9 %) пациенток. Женщины не различались в зависимости от наличия СПФ по возрасту, частоте приема, суточной и кумулятивной дозе глюкокортикоидов ($p > 0,05$). Анализ содержания иммунологических маркеров в зависимости от наличия СПФ показал, что у пациенток, имевших СПФ, уровень ИЛ-6, рИЛ-6 и склеростина был меньше, а концентрация ИФР-1 – больше, чем у женщин без СПФ; по другим параметрам различий не выявлено (табл. 3).

Для установления ассоциации МПК различных областей осевого скелета и мышечной массы (ОММ, АММ и АМИ) с уровнем изучаемых иммунологических маркеров сыворотки крови проведен корреляционный анализ, который выявил значимые позитивные ассоциации МПК L1-L4 с содержанием лептина и склеростина ($r = 0,35$ ($p = 0,006$) и $r = 0,45$ ($p < 0,001$) соответственно), МПК ШБ с содержанием миостатина, ИЛ-6 и склеростина ($r = 0,27$ ($p = 0,004$), $r = 0,38$ ($p = 0,004$) и $r = 0,45$ ($p < 0,001$) соответственно), МПК ПОБ с содержанием лептина и склеростина ($r = 0,31$ ($p = 0,015$) и $r = 0,20$ ($p = 0,011$) соответственно) и негативную ассоциацию между МПК ПОБ и уровнем адипонектина ($r = -0,20$ ($p = 0,047$)). Установлена прямая корреляция ОММ с содержанием лептина и склеростина ($r = 0,31$ ($p = 0,015$) и $r = 0,20$ ($p = 0,011$) соответственно), АММ с содержанием рИЛ-6 и склеростина ($r = 0,25$ ($p = 0,039$) и $r = 0,25$ ($p = 0,001$) соответственно), АМИ с содержанием рИЛ-6, лептина и склеростина ($r = 0,26$ ($p = 0,031$), $r = 0,27$ ($p = 0,031$) и $r = 0,25$ ($p = 0,001$) соответственно). Все анализируе-

Таблица 2. Иммунологические маркеры у женщин с РА в зависимости от наличия ОП

Table 2. Immunological factors in women with rheumatoid arthritis depending on the presence of osteoporosis

Параметр	ОП+	ОП–	p
Возраст, лет	65,0 [60,0; 69,0]	56,9 [50,0; 63,0]	$< 0,001$
ИМТ, кг/м ²	24,4 [20,8; 26,8]	27,5 [23,9; 30,9]	$< 0,001$
Содержание СРБ, мг/л	8,8 [2,5; 22,2]	5,5 [1,3; 19,2]	0,083
Содержание РФ, МЕ/мл	75,4 [21,0; 299,0]	60,7 [11,0; 177,0]	0,193
Содержание АЦЦП, Ед/мл	137,3 [9,0; 300,0]	69,8 [14,3; 200,0]	0,321
Содержание ИЛ-6, пг/мл	4,1 [0,1; 6,9]	8,4 [0,1; 29,4]	0,155
Содержание рИЛ-6, нг/мл	30,2 [24,0; 34,5]	29,6 [22,8; 35,2]	0,548
Содержание миостатина, нг/мл	31,4 [17,1; 44,9]	33,9 [15,8; 67,2]	0,482
Содержание фоллистатина, нг/мл	7,7 [5,8; 14,1]	7,8 [4,4; 9,7]	0,212
Содержание ИФР-1, нг/мл	26,3 [7,5; 88,8]	20,0 [4,5; 87,5]	0,854
Содержание адипонектина, мкг/мл	5,7 [4,0; 7,2]	5,0 [3,8; 6,6]	0,236
Содержание лептина, нг/мл	20,6 [12,0; 33,1]	29,6 [13,6; 58,9]	0,112
Содержание ФРФ-23, пг/мл	0,04 [0,02; 0,42]	0,03 [0,02; 0,49]	0,997
Содержание склеростина, пмоль/л	17,4 [15,0; 25,9]	28,7 [20,6; 33,6]	$< 0,001$
Содержание ФНО SF12, пг/мл	93,0 [65,4; 137,0]	67,1 [48,5; 117,0]	0,055

Таблица 3. Иммунологические маркеры у женщин с РА в зависимости от наличия СПФ

Table 3. Immunological factors in women with rheumatoid arthritis depending on the presence of sarcopenic phenotype

Содержание маркера	СПФ+	СПФ–	<i>p</i>
СРБ, мг/л	8,8 [1,8; 23,9]	6,5 [1,4; 17,5]	0,273
РФ, МЕ/мл	58,8 [12,7; 261,0]	67,3 [11,3; 173,0]	0,692
АЦЦП, Ед/мл	53,8 [7,2; 200,0]	85,8 [14,4; 228,6]	0,651
ИЛ-6, пг/мл	2,6 [0,1; 3,4]	9,2 [0,1; 29,6]	0,038
рИЛ-6, нг/мл	25,3 [22,0; 32,2]	32,3 [26,3; 35,9]	0,040
Миостатин, нг/мл	20,7 [16,1; 36,8]	42,5 [17,8; 82,0]	0,299
Фоллистатин, нг/мл	8,2 [5,4; 11,9]	7,0 [5,6; 12,7]	0,398
ИФР-1, нг/мл	87,5 [20,0; 390,0]	16,3 [4,5; 53,8]	0,014
Адипонектин, мкг/мл	6,2 [4,0; 7,2]	4,9 [3,8 ;6,5]	0,171
Лептин, нг/мл	20,0 [12,0; 34,3]	33,0 [15,5; 50,0]	0,209
ФРФ-23, пг/мл	0,03 [0,02; 0,10]	0,05 [0,02; 0,93]	0,970
Склеростин, пмоль/л	20,4 [15,2; 28,1]	27,2 [19,3; 33,3]	0,003
ФНО SF12, пг/мл	69,7 [63,4; 110,5]	73,0 [49,0; 144,0]	0,953

мые показатели мышечной массы (ОММ, АММ и АМИ) показали обратную корреляцию с концентрацией адипонектина ($r = -0,25$ ($p = 0,012$), $r = -0,22$ ($p = 0,026$) и $r = -0,23$ ($p = 0,020$) соответственно), кроме того, АМИ был негативно связан с уровнем ИФР-1 ($r = -0,26$ ($p = 0,035$)).

В линейный регрессионный анализ включены параметры, продемонстрировавшие значимую ассоциацию с МПК и мышечной массой, показатели маркеров, для которых корреляционный анализ показал связь, близкую к статистической значимости ($p > 0,05$, но $p < 0,3$), а также возраст и ИМТ в качестве кофакторов (табл. 4). Установлен независимый характер позитивной взаимосвязи МПК L1-L4 и МПК ШБ с содержанием склеростина. Остальные иммунологические маркеры при включении в многофакторную модель не подтвердили взаимосвязь с МПК, показанную в однофакторном анализе. Независимую отрицательную взаимосвязь с показателями мышечной массы в многофакторной регрессии показал только уровень адипонектина – с ОММ, АММ и АМИ.

Обсуждение

В представленной нами работе почти у 39 % пациенток обнаружен ОП, а количественное снижение мышечной массы – почти у 21 %, что свидетельствует о необходимости активного выявления указанных осложнений у лиц с РА. Исследование выполнено в группе с весьма жесткими критериями отбора для исключения вторичного генеза ОП и СП. При сравнительном анализе из рутинных маркеров воспаления только СРБ продемонстри-

ровал тенденцию к более высокому значению у лиц с ОП. Однако в корреляционном анализе значимая ассоциация между содержанием СРБ и МПК во всех областях измерения отсутствовала в отличие от результатов работ других исследователей [8, 9]. Ранее обнаружено, что АЦЦП связаны с активацией остеокластогенеза [10], и серопозитивность по АЦЦП чаще отмечалась у лиц с ОП, чем без него [8]. В обследованной нами когорте по уровню АЦЦП женщины с наличием и отсутствием ОП не различались.

Практически не было различий между показателями МПК и концентрацией изучаемых цитокинов в многофакторном регрессионном анализе с включением в качестве кофакторов возраста и ИМТ. Единственным параметром, с которым установлена значимая взаимосвязь с МПК в L1-L4 и ШБ, оказалось содержание склеростина (см. табл. 4), которое было значимо меньше у лиц с ОП. Склеростин – регулятор метаболизма костной ткани в каноническом сигнальном Wnt-пути. Он вырабатывается исключительно зрелыми остеоцитами или остеобластами поздней стадии и оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов [11]. Однако в ряде исследований обсуждалась прямая связь уровня си-вороточного склеростина с величиной МПК как в поясничном отделе, так и в ПОБ [12–14]. Так, сообщалось, что у женщин в постменопаузе с ОП он меньше, чем в его отсутствие [15].

В других работах, в которых изучалась ассоциация между ОП и уровнем склеростина, продемонстрированы противоречивые результаты: обнаруживали как более низкое его содержание у

Таблица 4. Связь содержания цитокинов с МПК, мышечной массой, возрастом и ИМТ (линейный регрессионный анализ)**Table 4.** Association of cytokines with bone mineral density, lean mass, age and body mass index (linear regression analysis)

Зависимый параметр	Независимый параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
		β (SEE)	p	β (SEE)	p
МПК _{L1-L4}	Содержание миостатина	0,19 (0,08)	0,023	–	
	Содержание адипонектина	–0,21 (0,09)	0,024	–	
	Содержание лептина	0,29 (0,12)	0,013	–	
	Содержание склеростина	0,28 (0,08)	< 0,001	0,28 (0,11)	0,017
	Возраст	–0,30 (0,08)	< 0,001	–0,32 (0,11)	0,007
	ИМТ	0,37 (0,07)	< 0,001	0,42 (0,11)	< 0,001
МПК _{ШБ}	Содержание миостатина	0,21 (0,08)	0,015	–	
	ИЛ-6	0,34 (0,11)	0,004	0,21 (0,11)	> 0,05
	Содержание склеростина	0,19 (0,08)	0,017	0,25 (0,11)	0,028
	Возраст	–0,35 (0,08)	< 0,001	–0,46 (0,11)	< 0,001
	ИМТ	0,39 (0,07)	< 0,001	0,35 (0,11)	0,002
МПК _{ПОБ}	Содержание миостатина	0,22 (0,08)	0,009	0,12 (0,08)	> 0,05
	Содержание склеростина	0,27 (0,08)	0,001	0,11 (0,08)	> 0,05
	Возраст	–0,29 (0,08)	< 0,001	–0,32 (0,08)	< 0,001
	ИМТ	0,46 (0,07)	< 0,001	0,41 (0,08)	< 0,001
ОММ	Содержание СРБ	–0,10 (0,08)	0,243	0,01 (0,10)	> 0,05
	Содержание адипонектина	–0,20 (0,10)	0,041	–0,21 (0,10)	0,045
	Содержание лептина	0,34 (0,12)	0,007	–	
	Содержание склеростина	0,07 (0,08)	0,286	0,01 (0,10)	> 0,05
АММ	Содержание СРБ	–0,19 (0,08)	0,017	–	
	Содержание адипонектина	–0,23 (0,10)	0,024	–0,30 (0,14)	0,036
	Содержание лептина	0,25 (0,12)	0,048	–	
АМИ	СРБ	–0,16 (0,08)	0,047	–	
	Содержание адипонектина	–0,16 (0,10)	0,104	–0,30 (0,14)	0,041
	Содержание лептина	0,29 (0,12)	0,019	0,13 (0,14)	> 0,05
	Содержание склеростина	0,18 (0,08)	0,025	0,18 (0,14)	> 0,05
	Содержание ИФР 1	–0,15 (0,12)	0,223	–	

лиц с ОП [15–19], так и отсутствие разницы [20] и более высокую концентрацию маркера [21]. Е.А. Gorter et al. выявили положительную взаимосвязь уровня склеростина и МПК, при этом его содержание было значимо меньше у лиц с остеопоротическими переломами [22]. При проведении сравнительного анализа цитокинового профиля в зависимости от наличия СПФ нами выявлены значимые различия по уровню ИЛ-6, рИЛ-6, ИФР-1 и склеростина. Но в результате дальнейшей многофакторной линейной регрессии связь с этими показателями не была подтверждена, установлена только значимая прямая независимая ассоциация между ОММ и АМИ и содержанием лептина и обратная – между АММ и концентрацией адипонектина ($p < 0,05$).

Связь между адипокинами и мышечной тканью изучается давно, но прийти к согласию от-

носительно этого взаимодействия на данном этапе не представляется возможным, так как результаты исследований весьма неоднозначны. В консенсусе по биомаркерам приводятся данные о повышенном уровне и адипонектина, и лептина у лиц с низкой мышечной массой, но в то же время авторы указывают на противоречивость связи содержания адипонектина и АММ и подчеркивают, что уровень лептина и его связь с мышечной массой во многом зависят от выраженности ожирения [23].

Данные исследований ассоциации мышечной массы с концентрацией лептина и адипонектина разнятся от отсутствия ассоциации до прямой связи с обоими адипокинами. Так, R.G. Memelink et al. не выявили связи количественного увеличения мышечной массы при использовании протеиновых добавок с концентрацией лептина и адипо-

нектина [24]. В совместной работе бразильских и французских авторов показана ассоциация между СП у пожилых женщин и более высоким уровнем адипонектина ($p < 0,05$), в то время как содержание лептина у женщин с низкой и нормальной мышечной массой было сопоставимым [25]. В научной практике при изучении СП используется показатель площади поперечного сечения мышц середины бедра, определяемый при компьютерной томографии. Y. Tabara et al. не выявили связи между этим параметром и концентрацией адипонектина, в то же время установлена значимая негативная корреляция содержания лептина с площадью поперечного сечения мышц бедра [26]. Наконец, по данным J.F. Baker et al., у пациентов с РА низкая мышечная масса ассоциировалась с более высоким уровнем и адипонектина, и лептина [27].

В обследованной когорте выявлен более высокий уровень ИФР-1 у женщин с СПФ ($p = 0,014$), а в корреляционном анализе обнаружена негативная связь показателя с АМИ ($p = 0,035$). В то же время в ряде исследований показана позитивная ассоциация между мышечной массой и ИФР-1. Так, J.J. Jiang et al. установили, что более высокий сывороточный уровень ИФР-1 ассоциирован с более высоким АМИ у пожилых мужчин, но не у женщин [28]. A. Bian et al. в корреляционном анализе показали, что АМИ положительно связан с содержанием ИФР-1 [29]. У пациентов с таким аутоиммунным заболеванием, как сахарный диабет 1 типа, низкий уровень ИФР-1 ассоциировался с низкой мышечной массой [30]. В нашем исследовании при проведении множественного линейного регрессионного анализа взаимосвязь концентрации ИФР-1 с мышечной массой не подтверждена. Таким образом, полученные нами данные требуют дальнейшей верификации в последующих исследованиях.

Заключение

В результате проведенного исследования дана характеристика цитокинового профиля у женщин с РА в зависимости от наличия ОП и СПФ и определены ассоциации иммунологических маркеров с МПК и мышечной массой. У женщин с РА МПК независимо от возраста и ИМТ взаимосвязана с уровнем склеростина, а мышечная масса – с концентрацией адипонектина. Характер связи и влияние различных цитокинов на МПК и мышечную массу у лиц с РА требуют дальнейшего изучения.

Список литературы / References

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rol-

land Y., Sayer A.A., ... Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169

2. World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. Available at: https://frax.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf

3. Ko D.S., Kim Y.H., Goh T.S., Lee J.S. Altered physiology of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *World J. Clin. Cases*. 2020;8(11):2102–2110. doi: 10.12998/wjcc.v8.i11.2102

4. Аудит состояния проблемы остеопороза 2020. Режим доступа: https://osteoporosis-russia.ru/wp-content/uploads/2022/02/audit_osteoporosis_raop.pdf

Audit of the state of the osteoporosis problem 2020. Available at: https://osteoporosis-russia.ru/wp-content/uploads/2022/02/audit_osteoporosis_raop.pdf [In Russian].

5. Lee S., Kim J.H., Jeon Y.K., Lee J.S., Kim K., Hwang S.K., Kim J.H., Goh T.S., Kim Y.H. Effect of adipokine and ghrelin levels on BMD and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1044039. doi: 10.3389/fendo.2023.1044039

6. Mangion D., Pace N.P., Formosa M.M. The relationship between adipokine levels and bone mass: A systematic review. *Endocrinol. Diabetes Metab*. 2023;6(3):e408. doi: 10.1002/edm2.408

7. Ngeuleu A., Allali F., Medrare L., Madhi A., Rkain H., Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol. Int*. 2017;37(6):1015–1020. doi: 10.1007/s00296-017-3665-x

8. Ketabforoush A.H.M.E., Aleahmad M., Qorbani M., Mehrpoor G., Afrashteh S., Mardi S., Dolatshahi E. Bone mineral density status in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *J. Diabetes Metab. Disord*. 2023;22(1):775–785. doi: 10.1007/s40200-023-01200-w

9. Berglundh S., Malmgren L., Luthman H., McGuigan F., Åkesson K. C-reactive protein, bone loss, fracture, and mortality in elderly women: a longitudinal study in the OPRA cohort. *Osteoporos. Int*. 2015;26(2):727–735. doi: 10.1007/s00198-014-2951-7

10. Hauser B., Harre U. The role of autoantibodies in bone metabolism and bone loss. *Calcif. Tissue Int*. 2018;102(5):522–532. doi: 10.1007/s00223-017-0370-4

11. Li X., Zhang Y., Kang H., Liu W., Liu P., Zhang J., Harris S.E., Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J. Biol. Chem*. 2005;280(20):19883–19887. doi: 10.1074/jbc.M413274200

12. Coulson J., Bagley L., Barnouin Y., Bradburn S., Butler-Browne G., Gapeyeva H., Hogrel J.Y., Maden-Wilkinson T., Maier A.B., Meskers C., ... McPhee J.S. Circulating levels of dickkopf-1, osteoprotegerin and sclerostin are higher in old compared with young men and women and positively associated with whole-body bone mineral density in older adults. *Osteoporos. Int.* 2017;28(9):2683–2689. doi: 10.1007/s00198-017-4104-2
13. Lim Y., Kim C.H., Lee S.Y., Kim H., Ahn S.H., Lee S.H., Koh J.M., Rhee Y., Baek K.H., Min Y.K., ... Kang M.I. Decreased plasma levels of sclerostin but not dickkopf-1 are associated with an increased prevalence of osteoporotic fracture and lower bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Calcif. Tissue Int.* 2016;99(4):350–359. doi: 10.1007/s00223-016-0160-4
14. Kuo T.H., Lin W.H., Chao J.Y., Wu A.B., Tseng C.C., Chang Y.T., Liou H.H., Wang M.C. Serum sclerostin levels are positively related to bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):266. doi: 10.1186/s12882-019-1452-5
15. Sheng Z., Tong D., Ou Y., Zhang H., Zhang Z., Li S., Zhou J., Zhang J., Liao E. Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in central south Chinese postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012;76(6):797–801. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04315.x
16. Lapauw B., Vandewalle S., Taes Y., Goemaere S., Zmierzczak H., Collette J., Kaufman J.M. Serum sclerostin levels in men with idiopathic osteoporosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(4):615–620. doi: 10.1530/EJE-12-1074
17. Basir H., Altunoren O., Erken E., Kilinc M., Sarisik F.N., Isiktas S., Gungor O. Relationship between osteoporosis and serum sclerostin levels in kidney transplant recipients. *Exp. Clin. Transplant.* 2024;22(7):514–521. doi: 10.6002/ect.2019.0022
18. Tian J., Xu X.J., Shen L., Yang Y.P., Zhu R., Shuai B., Zhu X.W., Li C.G., Ma C., Lv L. Association of serum Dkk-1 levels with β -catenin in patients with postmenopausal osteoporosis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* 2015;35(2):212–218. doi: 10.1007/s11596-015-1413-6
19. Paranthaman M., Ganesh K.S.V.A.B., Silambanan S., Venkatapathy K.V. Serum sclerostin levels as a diagnostic marker for osteoporosis. *Bioinformation.* 2024;20(1):54. doi: 10.6026/973206300200054
20. Maïmoun L., Ben Bouallègue F., Gelis A., Aouinti S., Mura T., Philibert P., Souberbielle J.C., Piketty M., Garnero P., Mariano-Goulart D., Fattal C. Periostin and sclerostin levels in individuals with spinal cord injury and their relationship with bone mass, bone turnover, fracture and osteoporosis status. *Bone.* 2019;127:612–619. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.019
21. Suarjana I.N., Isbagio H., Soewondo P., Rachman I.A., Sadikin M., Prihartono J., Malik S.G., Soeroso J. The role of serum expression levels of miRNA-21 on bone mineral density in hypostrogenic postmenopausal women with osteoporosis: study on level of RANKL, OPG, TGF β -1, sclerostin, RANKL/OPG ratio, and physical activity. *Acta Med. Indones.* 2019;51(3):245–252. PMID: 31699948.
22. Gorter E.A., Reinders C.R., Krijnen P., Appelman-Dijkstra N.M., Schipper I.B. Serum sclerostin levels in osteoporotic fracture patients. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2022;48(6):4857–4865. doi: 10.1007/s00068-022-02017-7
23. Ladang A., Beaudart C., Reginster J.Y., Al-Daghri N., Bruyère O., Burlet N., Cesari M., Cherubini A., da Silva M.C., Cooper C., ... Cavalier E. Biochemical markers of musculoskeletal health and aging to be assessed in clinical trials of drugs aiming at the treatment of sarcopenia: consensus paper from an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the Centre Académique de Recherche et d'Expérimentation en Santé (CARES SPRL), under the auspices of the World Health Organization collaborating center for the epidemiology of musculoskeletal conditions and aging. *Calcif. Tissue Int.* 2023;112:197–217. doi: 10.1007/s00223-022-01054-z
24. Memelink R.G., Njemini R., de Bos Kuil M.J.J., Wopereis S., de Vogel-van den Bosch J., Schoufour J.D., Tieland M., Weijs P.J.M., Bautmans I. The effect of a combined lifestyle intervention with and without protein drink on inflammation in older adults with obesity and type 2 diabetes. *Exp. Gerontol.* 2024;190:112410. doi: 10.1016/j.exger.2024.112410
25. Teixeira L.A.C., Dos Santos J.M., Parentoni A.N., Lima L.P., Duarte T.C., Brant F.P., Neves C.D.C., Pereira F.S.M., Avelar N.C.P., Danielewicz A.L., ... Lacerda A.C. Adiponectin is a contributing factor of low appendicular lean mass in older community-dwelling women: a cross-sectional study. *J. Clin. Med.* 2022;11(23):7175. doi: 10.3390/jcm11237175
26. Tabara Y., Okada Y., Ochi M., Ohayagi Y., Igase M. Associations between adiponectin and leptin levels and skeletal muscle mass and myosteatosis in older adults: The Shimanami Health Promoting Program study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2023; 23:444–449. doi: 10.1111/ggi.14582
27. Baker J.F., Katz P., Weber D.R., Gould P., George M.D., Long J., Zemel B.S., Giles J.T. Adipocytokines and associations with abnormal body composition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2023;75(3):616–624. doi: 10.1002/acr.24790
28. Jiang J.J., Chen S.M., Chen J., Wu L., Ye J.T., Zhang Q. Serum IGF-1 levels are associated with sarcopenia in elderly men but not in elderly women. *Aging Clin. Exp. Res.* 2022;34(10):2465–2471. doi: 10.1007/s40520-022-02180-2
29. Bian A., Ma Y., Zhou X., Guo Y., Wang W., Zhang Y., Wang X. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth

factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020;21(1):214. doi: 10.1186/s12891-020-03236-y

30. Hata S., Mori H., Yasuda T., Irie Y., Yamamoto T., Umayahara Y., Ryomoto K., Yoshiuchi K., Yoshida S., Shimomura I., Kuroda A., Matsuhisa M.

A low serum IGF-1 is correlated with sarcopenia in subjects with type 1 diabetes mellitus: Findings from a post-hoc analysis of the iDIAMOND study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;179:108998. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108998

Сведения об авторах:

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

Самаркина Елена Юрьевна, ORCID: 0000-0001-7501-9185, e-mail: samarkinale@list.ru

Диатроптова Марина Анатольевна, ORCID: 0000-0002-0858-8369, e-mail: diatrop@inbox.ru

Козырева Мария Витальевна, ORCID: 0000-0003-0560-3495, e-mail: doginya@yandex.ru

Сорокина Арина Олеговна, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: ari1903@mail.ru

Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4739-4302, e-mail: torop@irramn.ru

Information about the authors:

Olga V. Dobrovolskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2809-0197, e-mail: olgavdobr@mail.ru

Elena Yu. Samarkina, ORCID: 0000-0001-7501-9185, e-mail: samarkinale@list.ru

Marina A. Diatropova, ORCID: 0000-0002-0858-8369, e-mail: diatrop@inbox.ru

Maria V. Kozyreva, ORCID: 0000-0003-0560-3495, e-mail: doginya@yandex.ru

Arina O. Sorokina, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: ari1903@mail.ru

Natalya V. Toroptsova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8155-6101, e-mail: torop@irramn.ru

Поступила в редакцию 13.03.2025

Принята к публикации 07.07.2025

Received 13.03.2025

Accepted 07.07.2025

Характер ассоциированности однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) с развитием первичной открытоугольной глаукомы у пациентов различных регионов России по результатам многоцентрового исследования

В.И. Коненков¹, А.В. Шевченко¹, В.Ф. Прокофьев¹, Д.Г. Арсютков², Н.С. Ходжаев²,
Э.В. Бойко³, М.М. Правосудова³, А.Д. Чупров⁴, Ю.С. Кувайцева⁴, Н.Ю. Горбунова⁵,
А.А. Маркова⁵, Ю.В. Зотова⁵, М.В. Пшеничных⁶, Н.В. Поступаева⁶, Ю.В. Малышева⁷,
А.А. Иванов⁷, А.В. Еремина⁸, А.Н. Трунов⁸, В.В. Черных⁸

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России
127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, 59а

³ Санкт-Петербургский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России
192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, 21

⁴ Оренбургский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17

⁵ Чебоксарский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 10

⁶ Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211

⁷ Иркутский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337

⁸ Новосибирский филиал «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Минздрава России
630096, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10

Резюме

Один из факторов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) – генетическая предрасположенность, связанная с особенностью регуляторных регионов генов цитокинов. Однако молекулярно-генетические механизмы реализации этого феномена для различных географических регионов остаются неизвестными. Цель исследования – провести анализ особенностей распределения однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) в группах пациентов с ПОУГ из четырех регионов РФ: Новосибирской, Ленинградской, Оренбургской областей и Чувашской Республики. **Материал и методы.** Проведено сравнительное многоцентровое исследование 499 больных ПОУГ из четырех филиалов ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» (Новосибирский – 199 человек, Чебоксарский – 100 человек, Оренбургский – 100 человек и Санкт-Петербургский – 100 человек). Контрольная группа – 530 индивидуумов аналогичного пола и возраста без данного заболевания. Генотипирование осуществляли методом TaqMan-зондов («Синтол», Россия). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони (p_cor). **Результаты и их обсуждение.** Выявлены статистически значимые разнонаправленные межрегиональные различия в рас-

пределении полиморфизмов гена *IL10* у пациентов с ПОУГ. У больных из Ленинградской области увеличены частоты аллели *IL10*-592 С до 87,00 % относительно пациентов из Новосибирской (72,86 %, отношение шансов (OR) = 2,50, $p_{\text{cor}} = 0,0006$) и Оренбургской (75,50 %, OR = 2,17, $p_{\text{cor}} = 0,0276$) областей, а также генотипа *IL10*-592 СС (rs1800872). У носителей данного генотипа в Ленинградской области шансы заболеть ПОУГ в 3,57 раза выше, чем у жителей Новосибирской области ($p_{\text{cor}} = 0,0006$), и в 2,86 раза – относительно жителей Оренбургской области ($p_{\text{cor}} = 0,0084$). Для пациентов из Ленинградской области характерными оказались низкие частоты *IL10*-592 А и *IL10*-592 СА, а также уменьшение частоты комплексного генотипа *IL10*-592СА / *IL10*-1082АА, особенно относительно пациентов из Оренбургской области (24,00 %, OR = 6,00, $p_{\text{cor}} = 0,0016$). Данный комплекс является, с одной стороны, протективным в отношении заболевания ПОУГ для жителей Ленинградской области, а с другой – фактором риска развития ПОУГ у жителей Новосибирской и Оренбургской областей. **Заключение.** Нами установлены новые факторы генетической предрасположенности к развитию ПОУГ в РФ и выделены как позитивные, так и негативные ассоциативные связи с данным вариантом офтальмопатологии. Результаты могут быть использованы для разработки полигенных показателей риска развития ПОУГ с учетом региональной этногеографической специфики.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, многоцентровое исследование, полиморфизм, *IL10*-592С>А, *IL10*-1082G>А.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве между НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиалом ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН и Новосибирским филиалом МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России.

Автор для переписки. Шевченко А.В., e-mail: shalla64@mail.ru

Для цитирования. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Арсютов Д.Г., Ходжаев Н.С., Бойко Э.В., Правосудова М.М., Чупров А.Д., Кувайцева Ю.С., Горбунова Н.Ю., Маркова А.А., Зотова Ю.В., Пшенничнов М.В., Поступаева Н.В., Малышева Ю.В., Иванов А.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Характер ассоциированности однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL10* (rs1800896 и rs1800872) с развитием первичной открытоугольной глаукомы у пациентов различных регионов России по результатам многоцентрового исследования. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):196–208. doi: 10.18699/SSMJ20250421

The nature of the association of *IL10* gene single nucleotide polymorphisms (rs1800896 and rs1800872) with the development of primary open-angle glaucoma in patients from different regions of Russia based on the results of a multicenter study

V.I. Konenkov¹, A.V. Shevchenko¹, V.F. Prokofiev¹, D.G. Arsyutov², N.S. Khodzhaev², E.V. Boiko³, M.M. Pravosudova³, A.D. Chuprov⁴, Yu.S. Kuvaitseva⁴, N.Yu. Gorbunova⁵, A.A. Markova⁵, Yu.V. Zotova⁵, M.V. Pshenichnov⁶, N.V. Postupaeva⁶, Yu.V. Malysheva⁷, A.A. Ivanov⁷, A.V. Eremina⁸, A.N. Trunov⁸, V.V. Chernykh⁸

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

² The S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 127486, Moscow, Beskudnikovskiy blvd., 59a

³ Saint Petersburg Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 192283, St. Petersburg, Yaroslava Gasheka st., 21a

⁴ Orenburg Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 460047, Orenburg, Salmyshevskaya st., 17

⁵ Cheboksary Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 428028, Cheboksary, Traktorostroiteley ave., 10

⁶ Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov “Eye Microsurgery” Federal State Institution of Minzdrav of Russia 680033, Khabarovsk, Tikhookeanskaya st., 211

⁷ Irkutsk Branch of the S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution of Minzdrav of Russia 664033, Irkutsk, Lermontova st., 337

⁸ Novosibirsk Branch of the S. Fyodorov "Eye Microsurgery" Federal State Institution of Minzdrav of Russia 630096, Novosibirsk, Kolkhidskaya st., 10

Abstract

One of the development factors of primary open-angle glaucoma (POAG) is genetic predisposition to its occurrence, associated with the peculiarity of cytokine genes. However, mechanisms for the implementation of this phenomenon for different geographic regions remain unknown. The aim of the study - analyze the distribution features of the single nucleotide polymorphisms of *IL10* gene (rs1800896 and rs1800872) in groups of patients with POAG from four regions of the Russian Federation: Novosibirsk (NSR), Leningrad (LEN), Orenburg (ORE) regions and the Chuvash Republic (CHVSh). **Material and methods.** The comparative multicenter genetic study on 499 patients with POAG from 4 branches of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Novosibirsk – 199 people, Cheboksary – 100 people, Orenburg – 100 people, St. Petersburg – 100 people) was conducted. The control group – 530 individuals without this disease. Genotyping was performed by TaqMan (Syntol, Russia). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$, with Bonferroni correction. **Results and discussion.** Statistically significant multidirectional interregional differences in the distribution of *IL10* gene polymorphisms in POAG patients were revealed. The frequency of *IL10*-592 C allele in patients from the LEN region have increased to 87.00 % relative to patients from NSO (72.86 %, odds ratio (OR) = 2.50, p_{cor} = 0.0006) and from ORE (75.50 %, OR = 2.17, p_{cor} = 0.0276), as well as *IL10*-592 CC genotype. LEN region patients with this genotype have 3.57-fold higher chance of POAG developing than NSO patients (p_{cor} = 0.0006) and 2.86-fold higher chance – relative to ORE residents (p_{cor} = 0.0084). In LEN region patients the frequencies of *IL10*-592 A, *IL10*-592 CA and *IL10*-592CA / *IL10*-1082AA complex genotype were reduced relative to patients from the ORE (24.00 %, OR = 6.00, p_{cor} = 0.0016). This complex is, on the one hand, protective against POAG disease for residents of the LEN region, and on the other hand, a risk factor for the development of POAG in residents of the NSR and the ORE. **Conclusions.** We have identified new factors of genetic predisposition to the POAG development in Russian Federation and identified both positive and negative associative links with this ophthalmopathology. The results can be used to develop polygenic risk indicators for the POAG development, taking into account regional ethnogeographic specifics.

Key words: primary open-angle glaucoma, multicenter study, polymorphism, *IL10*-592C>A, *IL10*-1082G>A.

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

Financing. The research was carried out within the framework of the agreement on scientific and practical cooperation between the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS and the Novosibirsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of Minzdrav of Russia.

Correspondence author. Shevchenko A.V., e-mail: shalla64@mail.ru

Citation. Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Arsyutov D.G., Khodzhayev N.S., Boiko E.V., Pravosudova M.M., Chuprov A.D., Kuvaitseva Yu.S., Gorbunova N.Yu., Markova A.A., Zotova Yu.V., Pshenichnov M.V., Postupaeva N.V., Malysheva Yu.V., Ivanov A.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. The nature of the association of *IL10* gene single nucleotide polymorphisms (rs1800896 and rs1800872) with the development of primary open-angle glaucoma in patients from different regions of Russia based on the results of a multicenter study. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):196–208. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250421

Введение

Глаукома – распространенное заболевание глаз, которое приводит к прогрессирующей потере зрения и полной слепоте из-за приобретенной потери ганглиозных клеток сетчатки. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее частой разновидностью в большом семействе глауком. По некоторым данным, к 2040 г. в мире будет насчитываться 111,8 млн пациентов с глаукомой, причем подавляющее большинство

из них придется на Азию и Африку [1]. Распространенность и характер наследования значительно различаются в разных этнических и географических группах населения. Большинство исследователей признается генетическая предрасположенность к развитию данного заболевания, однако конкретные генетические варианты для различных этнических групп, пригодные для использования в качестве прогностических критериев, остаются неустановленными. Среди последних значительное внимание привлекают

варианты генов цитокинов в связи как с их широким полиморфизмом в регуляторных областях генов, так и с воздействием молекулярных белковых продуктов этих генов на процессы иммунного ответа, воспаления, пролиферации, фиброгенеза, нейродегенерации, которые несомненно задействованы в патогенезе ПОУГ.

IL-10 как один из ключевых цитокинов может угнетать течение иммунных процессов, активность воспаления и функции матриксных металлопротеиназ [2]. Его иммуносупрессивные механизмы реализуются путем подавления выработки провоспалительных цитокинов и замедления активации, влияния на пролиферацию эффекторных Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки [3]. IL-10 передает сигнал через рецепторный комплекс, состоящий из двух субъединиц: IL-10R1, индуцируемый в стимулированных гемопоэтических клетках, и IL-10R2, конститутивно экспрессируемый в большинстве клеток и тканей [4]. Ген, кодирующий IL-10, расположен на хромосоме 1q31-q32. Полиморфизмы в его промоторной области могут влиять на экспрессию цитокина, что приводит к изменениям в течении воспалительных процессов [5, 6]. Полиморфизмы *IL10*-1082, -819 и -592 находятся в несбалансированном сцеплении и образуют два важных гаплотипа. Многочисленные исследования среди европеоидного населения показали, что эти полиморфизмы ассоциированы с такими хроническими заболеваниями, как синдром Шегрена [7, 8], болезнь Крона [9] и сепсис [10]. Более того, исследования *in vitro* показали, что гаплотип GCC-GCC ассоциирован с повышенной экспрессией цитокина IL-10, а гаплотипы ACC-ACC, ACC-ATA и ATA-ATA – с низким уровнем продукции IL-10 по сравнению с другими гаплотипами [11–13].

Согласно всероссийской переписи населения 2020 г., на территории России проживает более 190 различных народов и этнических групп. Такое многообразие связано с уникальной географией страны, которая включает европейские, уральские, сибирские и дальневосточные территории. При этом русские, составляющие около 72 % от общей численности населения, проживают во всех субъектах Российской Федерации. Вместе с тем в различных регионах РФ по-разному преобладают представители коренного населения. В частности, если в Ленинградской и Новосибирской областях доминируют представители русского населения с незначительной долей коренных монголоидных (для Новосибирской области) и финно-угорских (для Ленинградской области) народностей, то население Чувашии на 67,7 % представлено чувашами, относящимися

к тюркским народностям монголоидного происхождения с ассимиляцией местного немногочисленного финно-угорского населения, входящими в алтайскую языковую семью. В Оренбургской области почти 80 % населения представлено русскими, однако высока доля и представителей монголоидных групп – татар и казахов [14].

Эти данные ставят вопрос о необходимости сравнительных межрегиональных и межэтнических исследований при анализе данных о распределении однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов цитокинов, в особенности *IL10*, при их использовании в качестве вероятных прогностических критериев предрасположенности к развитию заболеваний, в том числе и к развитию ПОУГ. Цель настоящего исследования – провести анализ особенностей распределения SNP гена ключевого противовоспалительного цитокина *IL10* в двух полиморфных позициях (rs1800896 и rs1800872) в группах пациентов с ПОУГ из четырех регионов РФ (Новосибирской, Ленинградской, Оренбургской областей и Чувашской Республики).

Материал и методы

Проведено сравнительное многоцентровое генетическое исследование «случай–контроль» 499 больных (998 глаз) с ПОУГ (основная группа) из четырех регионов Российской Федерации, находящихся на лечении и под наблюдением в Новосибирском (199 человек), Чебоксарском (100 человек), Оренбургском (100 человек) и Санкт-Петербургском (100 человек) филиалах ФГАУ НИМЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. В исследование вошли пациенты в возрасте от 28 до 91 года (71,0 [66,0; 76,0] года, медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]). Среди них было 259 мужчин (51,9 %) и 240 женщин (48,1 %).

Критериями включения в основную группу являлось наличие у пациента ПОУГ II–III стадии с переднезадней осью глаза от 22,5 до 24,5 мм, критериями исключения – наличие любых наследственных и генетических заболеваний, аутоиммунных и опухолевых процессов любой локализации, включая рассеянный склероз, сахарный диабет любой формы, катаракту (полную, если затрудняла проведение инструментального обследования), неоваскулярную, пигментную глаукому, глаукому низкого давления, кератиты и увеиты различной этиологии и локализации, тромбоз центральной вены сетчатки, центральную серозную хориоретинопатию, влажную форму возрастной макулярной дегенерации, травмы и ожоги глаз в анамнезе. Диагноз ПОУГ верифи-

цировали на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная».

Для оценки уровня внутриглазного давления использовали данные апланационной тонометрии. Структурные патологические изменения нейроретинального комплекса оценивали на основании протоколов анализа диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки (по данным оптической когерентной томографии). Типичные дефекты поля зрения, соответствующие их повреждению, подтверждали периметрическим показателем MD (среднее отклонение светочувствительности) и сужением границ поля зрения по назальным изоптерам, открытие иридокорнеального угла до 3–4-й степени – данными гониоскопии. С учетом того, что российская классификация ПОУГ включает четыре клинко-патогенетические формы, проводили биомикроскопию переднего отрезка глаза, результаты которой позволяли проводить дифференциальную диагностику и корректный отбор пациентов. Контрольную группу из 530 человек составили практически здоровые индивидуумы русской национальности (157 мужчин и 373 женщины) в возрасте 18–69 лет. Родственники ни в группы пациентов, ни в контрольную группу не включались.

Исследование одобрено комитетами по био-медицинской этике НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (НИИКЭЛ – филиала ИЦИГ СО РАН) (протокол № 177 от 02.02.2003) и Новосибирского филиала ФГБУ «Федеральное государственное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс микрохирургии глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России (протокол № 2 от 02.09.2018) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2013 г.). От всех участников получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов промоторных регионов гена *IL10* (*IL10*-592C>A, rs1800872 и *IL10*-1082G>A, rs1800896) проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan-зондов («Синтол», Россия) на амплификаторе «ДТпрайм 5M1» («ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции производителя. Выделение ДНК и ПЦР-анализ выполняли на единой приборной и реагентной базе в лаборатории клинической им-

муногенетики НИИКЭЛ – филиала ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 23, а также с использованием специализированных программ объемной обработки биоинформации, включая многомерный генетический анализ: Arlequin 3.5.2, SNPstats и Cytoscape 3.10.3. При анализе результатов генетического исследования рассчитывали частоту встречаемости аллелей, генотипов и их полилокусных комбинаций, отношение шансов (OR), 95%-й доверительный интервал для OR (95 % CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга, основанного на использовании точного критерия Фишера. Статистическую значимость различий частот распределения генетических признаков (аллелей, простых и комплексных генотипов) в сравниваемых группах определяли с помощью точного метода Фишера. Для устранения эффекта множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Проверка распределения исследуемых полиморфных маркеров в гене *IL10* -592C>A (rs1800872) и -1082G>A (rs1800896) на соответствие равновесию Харди – Вайнберга в общей группе пациентов с ПОУГ и в контрольной группе показала, что частота аллелей генов, а следовательно, и генотипов указанных полиморфизмов в обеих группах соответствует закону генетического равновесия, т.е. нулевая гипотеза не отвергается как в основной, так и в контрольной группе (табл. 1). Это обстоятельство свидетельствует, во-первых, о репрезентативности групп обследованных, а во-вторых, о правомочности использования нашей популяционной выборки здоровых лиц в качестве контроля.

Анализ распределения исследуемых аллелей и генотипов в группах пациентов с ПОУГ из трех регионов (Новосибирская, Оренбургская область, Чувашия) показал его соответствие закону равновесия Харди – Вайнберга (табл. 2). В то же время выборка больных из Ленинградской области продемонстрировала отклонение от равновесия в наблюдаемых и ожидаемых частотах для полиморфной позиции *IL10* C-592A, у которой наблюдаемая гетерозиготность, в отличие от ожидаемой, была снижена за счет повышения уровня гомозиготности ($p = 0,0102$), что обусловлено не ошибками в технике генотипирования (работы

Таблица 1. Проверка соответствия распределения генотипов полиморфизмов гена IL10 (rs1800872 и rs1800896) равновесию Харди –Вайнберга в контрольной и основной группах

Table 1. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in the distribution of IL10 rs1800872 and rs1800896 polymorphism genotypes in the control and case groups (patients with primary open-angle glaucoma)

Полиморфизм	Категория	Контрольная группа, n = 530						Основная группа, n = 499					
		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)
IL10-592C>A	Аллель С	785		0,8010				773		0,7745			
	Аллель А	195		0,1990				225		0,2255			
	Генотип СС	308	314,40		0,6286	0,6416		303	299,36		0,6072	0,5999	
	Генотип СА	169	156,20		0,3449	0,3188	0,0879	167	174,27		0,3347	0,3493	0,3692
	Генотип АА	13	19,40		0,0265	0,0396		29	25,37		0,0581	0,0509	
IL10-1082A>G	Аллель А	115		0,5180				630		0,6313			
	Аллель G	107		0,4820				368		0,3687			
	Генотип АА	29	29,79		0,2613	0,2683		192	198,85		0,3848	0,3985	
	Генотип AG	57	55,43		0,5135	0,4994	0,8502	246	232,30		0,4930	0,4655	0,2116
	Генотип GG	25	25,78		0,2252	0,2323		61	67,85		0,1222	0,1359	

Примечание. N.O. и N.E. – наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов соответственно; P_gen – частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp – наблюдаемая и ожидаемая частоты генотипа соответственно; P(tmF₂) – статистическая значимость различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов.

Таблица 2. Проверка соответствия распределения генотипов полиморфизмов гена IL10 (rs1800872 и rs1800896) равновесию Харди –Вайнберга в группах пациентов с ПОНГ из различных регионов РФ

Table 2. Testing for Hardy-Weinberg equilibrium in the distribution of IL10 rs1800872 and rs1800896 polymorphism genotypes in groups of patients with primary open-angle glaucoma from different regions of the Russian Federation

Полиморфизм	Генотип	Новосибирская область, n = 199			Чувашия, n = 100			Оренбургская область, n = 100			Ленинградская область, n = 100		
		H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)	H_obs	H_exp	P(tmF ₂)
IL10-592C>A	CC	0,5126	0,5309		0,6500	0,6241		0,5700	0,5700		0,7900	0,7569	
	CA	0,4322	0,3955	0,2150	0,2800	0,3318	0,1305	0,3700	0,3700	1,0000	0,1600	0,2262	0,0102
	AA	0,0553	0,0737		0,0700	0,0441		0,0600	0,0600		0,0500	0,0169	
	AA	0,6500	0,6241		0,4400	0,4096		0,4200	0,4624		0,3900	0,4096	
IL10-1082A>G	AG	0,2800	0,3318	0,1305	0,4000	0,4608	0,1954	0,5200	0,4352	0,0674	0,5000	0,4608	0,5154
	GG	0,0700	0,0441		0,1600	0,1296		0,0600	0,1024		0,1100	0,1296	

Примечание. H_obs и H_exp – наблюдаемая и ожидаемая частоты генотипа соответственно; P(tmF₂) – статистическая значимость различий (p) наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов.

проводились в одной лаборатории на одних реагентах), а может свидетельствовать о наличии особенностей в генетическом профиле пациентов Ленинградской области, определяющих иной механизм реализации генетической предрасположенности и резистентности к развитию данного заболевания. Именно это предположение и было подтверждено нами при последующем сравнительном межрегиональном генетическом анализе.

Сравнительный генетико-статистический анализ пациентов объединенной группы больных ПОУГ из четырех регионов и контрольной группы позволил выявить наличие частотного дисбаланса, преимущественно затрагивающего полиморфизм *IL10*-1082G/A (rs1800896). Этот феномен носил комплексный характер и заключался в увеличении частоты аллели А и генотипа АА наряду со снижением частоты аллели G и, особенно, гомозиготного генотипа GG; риск для комплексного генотипа СА/GG (сочетание полиморфизмов *IL10*-592C>А и *IL10*-1082G>А) увеличивается в 6,25 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

С другой стороны, сопоставление результатов, полученных в группах пациентов с ПОУГ каждого из регионов в отдельности, показало наличие статистически значимых разнонаправленных межрегиональных различий в распределении полиморфизмов гена *IL10* (табл. 4). Установлено увеличение среди пациентов Ленинградской области частоты аллели *IL10*-592С относительно пациентов как из Новосибирской (OR = 2,50), так и из Оренбургской области (OR = 2,17). У носителей гомозиготного генотипа СС в позиции -592 (rs1800872) из Ленинградской области шансы заболеть ПОУГ в 3,57 и 2,86 раза выше, чем у жителей Новосибирской и Оренбургской областей (OR = 0,28 и OR = 0,35 соответственно). Относительное увеличение частоты генотипа *IL10*-592СС выявлено не только среди пациентов Ленинградской области, но и оказалось характерным для пациентов Чувашии по сравнению с жителями Новосибирской области в составе комплексного генотипа *IL10*-592СС / *IL10*-1082АА. У больных ПОУГ из Ленинградской области выявлено снижение частоты аллели *IL10*-1082 А и гетерозиготы *IL10*-1082 СА, а также комплексного генотипа *IL10*-592СА / *IL10*-1082АА, особенно относительно пациентов из Оренбургской области (см. табл. 4). Таким образом, данный комплексный генотип является защитным фактором против ПОУГ у жителей Ленинградской области, но фактором риска развития заболевания у жителей Новосибирской и Оренбургской областей. Для последних защитным служит генотип *IL10*-592СС / *IL10*-1082АА, тогда как у жителей

Ленинградской области и Чувашии эта комбинация ассоциирована с повышенным риском ПОУГ (рисунок).

Обсуждение

Распределение генотипов SNP гена *IL10* в группах здоровых лиц различных регионов РФ носит весьма разнообразный характер [15–19]. Как следует из литературных данных, фенотипически европеоиды разных регионов РФ, среди которых преобладают лица русской национальности, по характеру распределения *IL10*-592 (C>A, rs1800872) и *IL10*-1082 (G>A, rs1800896) близки к жителям стран с преимущественно европеоидным населением, но существенно отличается от типично монголоидного населения Китая [20]. При этом по частотным характеристикам они приближаются к европеоидам как южных (Иран) [21], так и северных регионов (Норвегия) [20], где велика доля представителей финно-угорских народов с высокой степенью метисации европеоидов и монголоидов. Если для европеоидов характерно преобладание аллели С и гомозиготного генотипа СС в позиции *IL10*-592, то для монголоидов характерно наличие аллели А и гетерозиготного генотипа СА в этой же позиции. Проведенные нами ранее исследования распределения генотипов полиморфизмов *IL10*-592C>А и *IL10*-1082A>G показало, что среди здорового европеоидного населения Западной Сибири преобладают гетерозиготные комбинации аллелей полиморфизма *IL10*-592C>А [22–24]. Эти данные подтверждают наличие монголоидной компоненты у представителей русского населения Новосибирской области не только среди здоровых жителей данного региона, но и у больных ПОУГ. По нашим данным, частота гетерозиготы *IL10*-592 СА оказалась у них повышенной по сравнению с жителями других регионов, особенно заметно – относительно больных ПОУГ из Ленинградской области (43,22 и 16,00 % соответственно, $p_{\text{cor}} = 0,0006$).

Учитывая значительную долю монголоидов в ряде регионов РФ (Чувашская Республика, Оренбургская область), значительный интерес представляют данные об ассоциированности ПОУГ с SNP гена *IL-10* в популяциях монголоидного происхождения. Так, среди китайцев популяции хань в группе пациентов численностью более 200 человек повышена частота распространения генотипа АА в позиции *IL-10*-592, в отличие от группы здоровых лиц из более чем 400 человек ($p < 0,001$) [25]. В то же время различий при распределении SNP гена *IL-10* в позиции -1082 не установлено. В наших исследованиях частота

Таблица 3. Сравнительный анализ распределения частот аллелей, индивидуальных и комплексных генотипов SNP гена IL10 (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) в контрольной и основной группах пациентов с ПОУГ из четырех регионов РФ, %

Table 3. Comparative analysis of allele frequencies, individual and compound genotype distributions for IL10 polymorphisms (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) in controls versus primary open-angle glaucoma patients from 4 Russian Federation regions, %

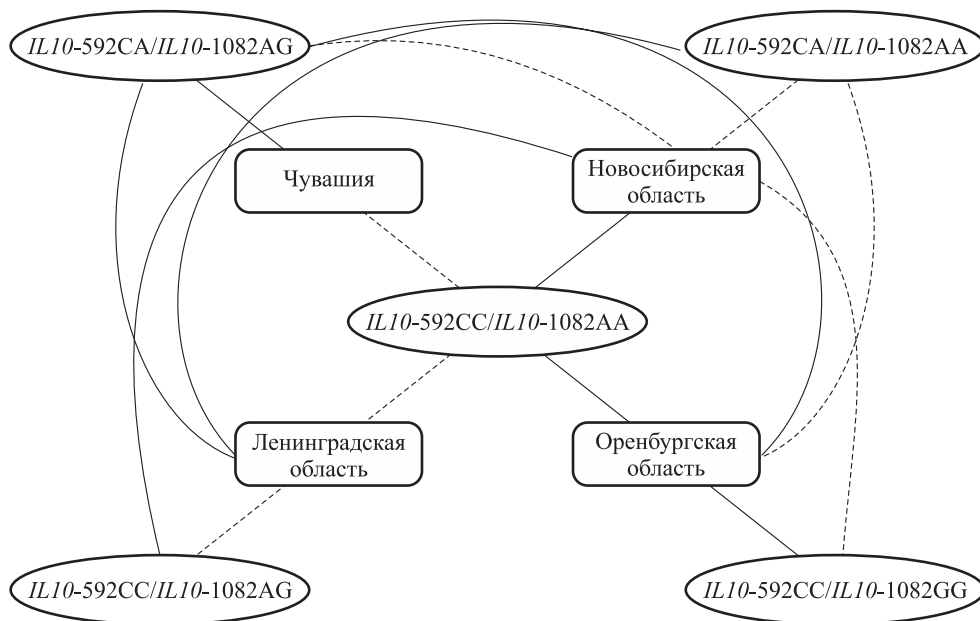
Полиморфизм	Категория	ПОУГ, n = 499			Контроль, n = 530			OR	95 % CI	P(tmF ₂)	p_cor
		N.O.	N.E.	Доля, %	N.O.	N.E.	Доля, %				
IL10-592C>A	Аллель С	773	998	77,45	785	980	80,10	0,85	0,69–1,06	0,1532	
	Аллель А	225	998	22,55	195	980	19,90	1,17	0,94–1,45	0,1532	
	Генотип СС	303	499	60,72	308	490	62,86	0,91	0,71–1,18	0,5130	
	Генотип СА	167	499	33,47	169	490	34,49	0,96	0,73–1,24	0,7376	
	Генотип АА	29	499	5,81	13	490	2,65	2,26	1,16–4,41	0,0172	
IL10-1082A>G	Аллель А	630	998	63,13	115	222	51,80	1,59	1,19–2,14	0,0023	0,0046
	Аллель G	368	998	36,87	107	222	48,20	0,63	0,47–0,84	0,0023	0,0046
	Генотип АА	192	499	38,48	29	111	26,13	1,77	1,12–2,80	0,0161	0,0483
	Генотип AG	246	499	49,30	57	111	51,35	0,92	0,61–1,39	0,7531	
	Генотип GG	61	499	12,22	25	111	22,52	0,48	0,28–0,81	0,0067	0,0201
Комбинация	СС/АА	85	499	17,03	15	110	13,64	1,30	0,72–2,35	0,4771	
	СС/AG	163	499	32,67	37	110	33,64	0,96	0,62–1,48	0,9107	
	СС/GG	55	499	11,02	17	110	15,45	0,68	0,38–1,22	0,1940	
	СА/АА	83	499	16,63	10	110	9,09	2,00	1,00–3,98	0,0560	
	СА/AG	78	499	15,63	19	110	17,27	0,89	0,51–1,54	0,6670	
	СА/GG	6	499	1,20	8	110	7,27	0,16	0,05–0,46	0,0010	0,0080
	АА/АА	24	499	4,81	3	110	2,73	1,80	0,53–6,09	0,4477	
АА/AG	5	499	1,00	1	110	0,91	1,10	0,13–9,54	1,0000		

Примечание. N.O. и N.E. – наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов соответственно; P(tmF₂) – статистическая значимость различий (p); p_{cor} – скорректированное значение P(tmF₂) (поправка Бонферрони).

Таблица 4. Распределение генотипов SNP гена IL10 (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) у пациентов с ПОУГ из разных регионов РФ, %
Table 4. IL10 genotype distribution (IL10-592C>A, IL10-1082A>G) in primary open-angle glaucoma patients from different regions of the Russian Federation, %

Полиморфизм	Категория	Н, n = 199	Ч, n = 100	О, n = 100	Л, n = 100	P(tmF2)		p_cor	P(tmF ₂)		p_cor	P(tmF ₂)		P(tmF ₂)	p_cor		P(tmF ₂)	p_cor	
		1	2	3	4	1-2			1-3	1-4		2-3	2-4		3-4				
IL10-592C>A	Аллель С	72,86	79,00	75,50	87,00	0,1103			0,5547	0,0001	0,0006	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0276
	Аллель А	27,14	21,00	24,50	13,00	0,1103			0,5547	0,0001	0,0006	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0453	0,0046	0,4744	0,0276
	Генотип СС	59,80	64,00	68,00	64,00	0,3294			0,0599	0,3294		0,4601	1,0000	0,4601	0,4601	1,0000	0,4601		
	Генотип СА	40,20	36,00	32,00	36,00	0,3294			0,0599	0,3294		0,4601	1,0000	0,4601	0,4601	1,0000	0,4601		
	Генотип АА	51,26	65,00	57,00	79,00	0,0266			0,3905	0,0001	0,0006	0,3102	0,0401	0,0014	0,3102	0,0401	0,0014	0,3102	0,0084
IL10-1082A>G	Аллель А	43,22	28,00	37,00	16,00	0,0117			0,3212	0,0001	0,0006	0,2270	0,0597	0,0012	0,2270	0,0597	0,0012	0,2270	0,0072
	Аллель G	5,53	7,00	6,00	5,00	0,6137			1,0000	1,0000		1,0000	0,7673	1,0000	1,0000	0,7673	1,0000		
	Генотип АА	33,67	44,00	42,00	39,00	0,0990			0,1637	0,3725		0,8865	0,5661	0,7734	0,8865	0,5661	0,7734		
	Генотип AG	52,26	40,00	52,00	50,00	0,0502			1,0000	0,7150		0,1184	0,2007	0,8876	0,1184	0,2007	0,8876		
	Генотип GG	14,07	16,00	6,00	11,00	0,7297			0,0520	0,5855		0,0400	0,4083	0,3106	0,0400	0,4083	0,3106		
Комбинация	CC/AA	9,55	24,00	13,00	29,00	0,0014	0,0084		0,4281	0,0001	0,0006	0,0676	0,5218	0,0087	0,0676	0,5218	0,0087	0,0676	0,0522
	CC/AG	28,14	28,00	39,00	40,00	1,0000			0,0657	0,0487		0,1338	0,1003	1,0000	0,1338	0,1003	1,0000		
	CC/GG	13,57	13,00	5,00	10,00	1,0000			0,0282	0,4583		0,0813	0,6584	0,2828	0,0813	0,6584	0,2828		
	CA/AA	20,1	14,00	24,00	5,00	0,2074			0,4572	0,0005	0,0030	0,1039	0,0513	0,0002	0,1039	0,0513	0,0002	0,1039	0,0016
	CA/AG	22,61	11,00	12,00	10,00	0,0179			0,0293	0,0073	0,0438	1,0000	1,0000	0,8217	1,0000	1,0000	0,8217		
	CA/GG	0,5	3,00	1,00	1,00	0,1106			1,0000	1,0000		0,6212	0,6212	1,0000	0,6212	0,6212	1,0000		
	AA/AA	4,02	6,00	5,00	5,00	0,5626			0,7661	0,7661		1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000		
	AA/AG	1,51	1,00	1,00	0,00	1,0000			1,0000	0,5533		1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000		

Примечание. Н – Новосибирская область; Ч – Чувашия; О – Оренбургская область; Л – Ленинградская область; P(tmF₂) – статистическая значимость различий (p); p_cor – скорректированное значение P(tmF₂) (поправка Бонферрони).



Корреляционный граф положительных (сплошные линии) и отрицательных (пунктирные линии) ассоциативных связей ПОУГ с комплексными генотипами SNP гена IL10 в четырех регионах РФ

Correlation graph of positive (solid lines) and negative (dotted lines) associations of POAG with complex SNP genotypes of the IL10 gene in four regions of the Russian Federation

генотипа *IL10-592 AA* также оказалось повышенной (в 1,4 раза) у пациентов из Чувашии, а частота генотипа *IL10-1082 GG* у них была больше, чем в других регионах, особенно существенно – по сравнению с больными из Оренбургской области (см. табл. 4). Эти данные важны при анализе распространенности исследуемых SNP в различных регионах РФ, в которых компактно проживают монголоиды, например, в Чувашской республике, где коренное население (чуваши) составляет около 70 % [26].

Не имея доступа к первичным базам данных других исследователей по этногенетике ПОУГ, невозможно провести сравнительный анализ межрегиональных и межэтнических различий, выявленных разными авторами, и определить, носят ли они значимый характер или связаны с методическими особенностями генотипирования в различных лабораториях. Это обстоятельство послужило для нас дополнительным фактором, побуждающим к проведению данного сравнительного многоцентрового исследования в одной лаборатории, с одним коллективом исполнителей, на одном оборудовании и с единым набором реагентов для проведения анализа, с едиными критериями включения пациентов в группы сравнения, а также с единым подходом к биоинформационному анализу полученных результатов. Такой подход, на наш взгляд, существенно по-

высит степень персонализации использования данных типирования SNP гена *IL-10* для жителей конкретных регионов РФ и сделает более реальной вероятность их использования в качестве дополнительных лабораторных критериев прогноза предрасположенности человека к развитию ПОУГ.

Закключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать два важных вывода. Во-первых, впервые на значительной выборке (более 1000 человек) удалось установить новые факторы генетической предрасположенности к развитию ПОУГ в РФ и выделить как позитивные, так и негативные ассоциативные связи с данным вариантом распространенной офтальмопатологии. Выявление таких вариантов связей позволит использовать полученные результаты в качестве этнорегиональных прогностических критериев предрасположенности или резистентности к развитию ПОУГ с высоким уровнем персонализации. Во-вторых, установленные в настоящем многоцентровом исследовании данные не только указывают на необходимость учета географического положения и этнического состава населения различных регионов РФ при оценке значимости генетических факторов в развитии

предрасположенности к заболеванию со сложным типом наследования, такого как ПОУГ, но и свидетельствуют о необходимости перехода от оценки значимости аллелей и генотипов отдельных полиморфизмов к поиску комплексных генетических показателей для последующей разработки полигенных показателей риска с учетом региональной этногеографической специфики.

Список литературы / References

1. Yadav M., Bhardwaj A., Yadav A., Dada R., Tanwar M. Molecular genetics of primary open-angle glaucoma. *Indian J. Ophthalmol.* 2023;71(5):1739–1756. doi: 10.4103/IJO.IJO_2570_22
2. Goldmann O., Nwofor O.V., Chen Q., Medina E. Mechanisms underlying immunosuppression by regulatory cells. *Front. Immunol.* 2024;15:1328193. doi: 10.3389/fimmu.2024.1328193
3. Garlet G.P., Martins W. Jr., Fonseca B.A., Ferreira B.R., Silva J.S. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 2004;31(8):671–679. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00545.x
4. Moore K.W., de Waal Malefyt R., Coffman R.L., O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 2001;19:683–765. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683
5. Moudi B., Heidari Z., Mahmoudzadeh-Sagheb H., Hashemi M., Metanat M., Khosravi S., Farrokhi P. Association between IL-10 gene promoter polymorphisms (-592 A/C, -819 T/C, -1082 A/G) and susceptibility to HBV infection in an Iranian population. *Hepat. Mon.* 2016;16(2):e32427. doi: 10.5812/hepatmon.32427
6. Zhang G., Manaca M.N., McNamara-Smith M., Mayor A., Nhabomba A., Berthoud T.K., Khoo S-K., Wiertsema S., Aguilar R., Barbosa A.,...Dobaño C. Interleukin-10 (IL-10) polymorphisms are associated with IL-10 production and clinical malaria in young children. *Infect. Immun.* 2012;80(7):2316–2322. doi: 10.1128/IAI.00261-12
7. Berglundh T., Donati M., Hahn-Zoric M., Hanson L.A., Padyukov L. Association of the -1087 IL 10 gene polymorphism with severe chronic periodontitis in swedish caucasians. *J. Clin. Periodontol.* 2003;30(3):249–254. doi: 10.1034/j.1600-051x.2003.10274.x
8. Sumer A.P., Kara N., Keles G.C., Gunes S., Koprulu H., Bagci H. Association of interleukin-10 gene polymorphisms with severe generalized chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 2007;78(3):493–497. doi: 10.1902/jop.2007.060309
9. Fowler E.V., Eri R., Hume G., Johnstone S., Pandeya N., Lincoln D., Templeton D., Radford-Smith G.L. TNFalpha and IL10 SNPs act together to predict disease behaviour in Crohn's disease. *J. Med. Genet.* 2005;42(6):523–528. doi: 10.1136/jmg.2004.027425
10. Stanilova S.A., Miteva L.D., Karakolev Z.T., Stefanov C.S. Interleukin-10-1082 promoter polymorphism in association with cytokine production and sepsis susceptibility. *Intensive Care Med.* 2006;32(2):260–266. doi: 10.1007/s00134-005-0022-4
11. Crawley E., Kay R., Sillibourne J., Patel P., Hutchinson I., Woo P. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 1999;42(6):1101–1108. doi: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1101::AID-AN-R6>3.0.CO;2-Y
12. Liu F., Li B., Wang W.T., Wei Y.G., Yan L.N., Wen T.F., Xu M.Q., Yang J.Y. Interleukin-10-1082G/A polymorphism and acute liver graft rejection: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(8):847–854. doi: 10.3748/wjg.v18.i8.847
13. Wilson J.N., Rockett K., Keating B., Jallow M., Pinder M., Sisay-Joof F., Newport M., Kwiatkowski D. A hallmark of balancing selection is present at the promoter region of interleukin 10. *Genes Immun.* 2006;7(8):680–683. doi: 10.1038/sj.gene.6364336
14. Аверин А.Н., Понедельков А.В., Бандурин А.П. Национальный и этнический состав Российского населения. *Гум., социально-эконом. и обществ. науки.* 2023;(8):15–19. doi: 10.23672/SAE.2023.28.58.039
15. Averin A.N., Ponedelkov A.V., Bandurin A.P. National and ethnic composition of the russian population. *Gumanitarnye, social'no-ekonomicheskie i obshchestvennye nauki = Humanities, social-economic and social sciences.* 2023;(8):15–19. [In Russian]. doi: 10.23672/SAE.2023.28.58.039
15. Абдуллаев С.М., Целищева Ю.И., Самоходская Л.М., Бочков В.Н., Квасовка В.В., Игнатова Т.М., Краснова Т.Н., Мухин Н.А. Генетические факторы агрессивного течения хронического гепатита С. *Вестн. ПАМН.* 2007;(1):8–13.
- Abdullaev S.M., Tselishcheva Yu.I., Samokhodskaya L.M., Bochkov V.N., Kvasovka V.V., Ignatova T.M., Krasnova T.N., Mukhin N.A. Genetic markers of predisposition to an aggressive course of chronic C hepatitis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2007;(1):8–13. [In Russian].
16. Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж., Бабушкина Н.П., Гомбоева Д.Е. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы. *Науч. результаты биомед. исслед.* 2019;5(4):32–43. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3
- Goncharova I.A., Bragina E.Yu., Zhalsanova I.Zh., Babushkina N.P., Gomboeva D.E. Effect of IL10 (rs1800872) and CXCL10 (rs4386624, rs4256246) genes polymorphism in the development of viral and bacterial infectious diseases. *Nauchnye rezultaty*

biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):32–43. [In Russian]. doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-3

17. Баранова Н.И., Молотиллов Б.А., Ащина Л.А., Шкурова Н.А. Роль полиморфных вариантов генов *IL-1β*, *TNF-α*, *IL-10*, *IL-17*, *IL-4* в патогенетических механизмах формирования полипозного риносинусита. *РМЖ. Мед. обоз.* 2022;6(2):57–61. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-57-61

Baranova N.I., Molotilov B.A., Ashchina L.A., Shkurova N.A. Role of *IL-1β*, *TNF-α*, *IL-10*, *IL-17*, and *IL-4* gene polymorphisms in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2022;6(2):57–61 [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-2-57-61

18. Свитина С.П., Сидорова Ж.Ю., Кострома И.И., Жернякова А.А., Четкин А.В., Чубукина Ж.В., Грицаев С.В., Капустин С.И., Бессмельцев С.С. Значение полиморфизма генов интерлейкинов и фактора некроза опухолей α у пациентов с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. *Клин. онкогематол.* 2021;14(3):340–346. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-340-346

Svitina S.P., Sidorova Zh.Yu., Kostroma I.I., Zhernyakova A.A., Chechetkin A.V., Chubukina Zh.V., Gritsaev S.V., Kapustin S.I., Bessmel'tsev S.S. Polymorphism of interleukins and tumor necrosis factor α genes in multiple myeloma patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2021;14(3):340–346. [In Russian]. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-340-346

19. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л., Площанская О.Г. Анализ связи полиморфных вариантов генов *IL4*, *IL10*, *IL13* с развитием atopической бронхиальной астмы и ремиссией. *Вестн. РГМУ*. 2019;(5):95–100. doi: 10.24075/vrgmu.2019.067

Zhorina Yu.V., Abramovskikh O.S., Ignatova G.L., Ploshchanskaya O.G. Analysis of associations of polymorphisms in the genes coding for *L4*, *IL10*, *IL13* with the development of atopic bronchial asthma and its remission. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2019;(5):87–91. [In Russian]. doi: 10.24075/vrgmu.2019.067

20. Liu L., Zheng F. *IL-10*-1082A/G, -592C/A, and -819T/C polymorphisms in association with lung cancer susceptibility: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:6083–6091. doi: 10.2147/OTT.S118481

21. Wei X., Wang Y., Kang M., Jiang H., Liu C., Tang W., Qiu H., Zhang Sh., Jiang J. Polymorphisms in the interleukin-10 gene and Graves' disease: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2017;10(2):1847–1856. Available at: clck.ru/3N7Pd3

22. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Коненков В.И., Черных В.В., Ермакова О.В., Трунов А.Н. Сравнительный анализ полиморфизма генов цитокинов *IL1B* (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896, rs1800872), *IL17A* (rs227593) и их комплексов у пациентов с первичной открытоугольной формой глаукомы относительно здоровых лиц европеоидного населения Западной Сибири. *Иммунология*. 2021;42(3): 211–221. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-211-221

Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Konenkov V.I., Chernykh V.V., Ermakova O.V., Trunov A.N. Analysis of *IL1B* (rs1143627), *IL4* (rs2243250), *IL6* (rs1800795), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800896, rs1800872), *IL17A* (rs227593) cytokines genes polymorphism and its complex genotypes among Caucasian patients of Western Siberia with primary open-angle glaucoma. *Immunologiya = Immunology*. 2021;42(3):211–221. [In Russian]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3211-221

23. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Голованова О.В. Полиморфизм генов цитокинов как один из факторов демографической структуры европеоидного населения Сибири. *Иммунология*. 2011;32(2):60–65.

Konenkov V.I., Prokofiev V.F., Shevchenko A.V., Golovanova O.V. The cytokine gene polymorphism as a factor of the demographic structure of the Caucasoid population in Siberia. *Immunologiya = Immunology*. 2011;32(2):60–65. [In Russian].

24. Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Трунов А.Н., Черных В.В. Конституционные факторы риска первичной открытоугольной глаукомы и катаракты у европеоидного населения России. *Бюл. сиб. мед.* 2023;22(3):43–53. doi: 10.20538/1682-0363-2023-3-43-53

Konenkov V.I., Shevchenko A.V., Prokofiev V.F., Trunov A.N., Chernykh V.V. Constitutional risk factors for the development of glaucoma and cataracts in the European population of Russia. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):43–53. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2023-3-43-53

25. Zhang Y.H., Xing Y.Q., Chen Z., Ma X.C., Lu Q. Association between interleukin-10 genetic polymorphisms and risk of primary open angle glaucoma in a Chinese Han population: a case-control study. *Int. J. Ophthalmol*. 2019;12(10):1605–1611. doi: 10.18240/ijo.2019.10.13

26. Бойко И.И., Долгова А.П., Харитонов В.Г. Население Чувашии о республике: общие оценки и этнические особенности (итоги трех волн исследования). *Вестн. Чуваш. ун-та*. 2018;(4):13–20.

Boyko I.I., Dolgova A.P., Kharitonova V.G. The population of Chuvashia about the republic: general assessment and ethnic peculiarities (results of three waves of the study). *Vestnik Chuvashskogo universiteta = Bulletin of the Chuvash University*. 2018;(4):13–20. [In Russian].

Сведения об авторах:

Коненков Владимир Иосифович, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Шевченко Алла Владимировна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Прокофьев Виктор Федорович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vf_prok@mail.ru
Арсютов Дмитрий Геннадиевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2618-5256, e-mail: fcc@mntk.ru
Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7614-628X, e-mail: nskhodjaev@mail.ru
Бойко Эрнест Витальевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7413-7478, e-mail: boiko111@list.ru
Правосудова Марина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0009-0003-8322-579X, e-mail: mpravosudova52@gmail.com
Чупров Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7011-4220, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Кувайцева Юлия Сергеевна, ORCID: 0000-0001-9544-1308, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Горбунова Надежда Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7388-5634, e-mail: ngorbunova_21@mail.ru
Маркова Анна Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4252-6487, e-mail: dr.anya@list.ru
Зотова Юлия Вячеславовна, ORCID: 0000-0002-3130-1215, e-mail: yljazotova@mail.ru
Пшеничнов Максим Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4879-1900, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Поступаева Наталья Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5364-4964, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Малышева Юлия Витальевна, ORCID: 0000-0002-4200-5649, e-mail: mal-julia@bk.ru
Иванов Андрей Александрович, ORCID: 0009-0001-4235-9252, e-mail: ivanov.andrei.med@yandex.ru
Еремина Алена Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6913-0925, e-mail: sci@mntk.nsk.ru
Трунов Александр Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Черных Валерий Вячеславович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Information about the authors:

Vladimir I. Konenkov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270, e-mail: vikonenkov@gmail.com
Alla V. Shevchenko, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5898-950X, e-mail: shalla64@mail.ru
Viktor F. Prokofiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7290-1631, e-mail: vf_prok@mail.ru
Dmitry G. Arsyutov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2618-5256, e-mail: fcc@mntk.ru
Nazrulla S. Khodzaev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7614-628X, e-mail: nskhodjaev@mail.ru
Ernest V. Boiko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7413-7478, e-mail: boiko111@list.ru
Marina M. Pravosudova, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0003-8322-579X, e-mail: mpravosudova52@gmail.com
Aleksandr D. Chuprov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7011-4220, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Yuliya S. Kuvaitseva, ORCID: 0000-0001-9544-1308, e-mail: nauka@ofmntk.ru
Nadezhda Yu. Gorbunova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7388-5634, e-mail: ngorbunova_21@mail.ru
Anna A. Markova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4252-6487, e-mail: dr.anya@list.ru
Yuliya V. Zotova, ORCID: 0000-0002-3130-1215, e-mail: yljazotova@mail.ru
Maxim V. Pshenichnov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4879-1900, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Natalia V. Postupaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5364-4964, e-mail: naukakhvmntk@mail.ru
Yuliya V. Malysheva, ORCID: 0000-0002-4200-5649, e-mail: mal-julia@bk.ru
Andrey A. Ivanov, ORCID: 0009-0001-4235-9252, e-mail: ivanov.andrei.med@yandex.ru
Alena V. Eremina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6913-0925, e-mail: sci@mntk.nsk.ru
Aleksandr N. Trunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7592-8984, e-mail: trunov1963@yandex.ru
Valeriy V. Chernykh, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7623-3359, e-mail: sci@mntk.nsk.ru

Поступила в редакцию 31.03.2025
После доработки 23.04.2025
Принята к публикации 17.07.2025

Received 31.03.2025
Revision received 23.04.2025
Accepted 17.07.2025

Осификация собственных тканей при дентальной имплантации с применением фрагментов аутокости

И.В. Майбородин^{1,2}, Б.К. Саркисянц³, Б.В. Шеплев², А.А. Шевела³

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

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

³ Международный Центр имплантологии iDent
630007, г. Новосибирск, ул. Сибревкома, 9б

Резюме

Цель исследования – изучить морфологические результаты имплантации с привнесением фрагментов аутокости в мягкие ткани, ушитые над изделием. **Материал и методы.** Морфологическими методами с применением иммуногистохимии для выявления клеток CD68⁺ изучали состояние тканей десны у 95 пациентов до имплантации и через 4–6 мес. после установки винтовых дентальных имплантатов по стандартной технологии ($n = 42$) или с размещением фрагментов аутокости, образовавшихся в процессе препаровальных процедур, над имплантатом ($n = 47$). **Результаты и их обсуждение.** Добавление частиц аутокости в ткани рядом с внутрикостным имплантатом способствует формированию над ним толстой и прочной кости, надежно изолирующей изделие от полости рта, повреждения при жевании и контаминации микроорганизмами. Через 4–6 мес. после имплантации в тканях рядом с инородным телом и оставшимися костными фрагментами отсутствуют признаки воспалительного процесса (сосудистые реакции, лейкоцитарная инфильтрация и формирование соединительнотканной капсулы) и макрофагального ответа с миграцией фагоцитов и образованием гигантских многоядерных форм. **Заключение.** В случае привнесения мелких фрагментов аутокости, образовавшихся при подготовке ложа для внедрения имплантата в мягкие ткани над изделием во время операции, через 4–6 мес. происходит формирование плотного массива компактной кости с широкими остеонами и очень редко расположенными Гаверсовыми каналами. Фрагменты кости, не включенные в костную капсулу, или лизируются с последующим обызвествлением, или постепенно мигрируют через ткани, даже костные, и элиминируются наружу. В процессе формирования костного купола над имплантатом возможно появление объектов, похожих на дентин.

Ключевые слова: дентальная имплантация, оссификация десны, костные фрагменты, интеграция костных фрагментов, деструкция костных фрагментов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН № FWGN-2025-0019

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

Для цитирования. Майбородин И.В., Саркисянц Б.К., Шеплев Б.В., Шевела А.А. Оссификация собственных тканей при дентальной имплантации с применением фрагментов аутокости. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):209–218. doi: 10.18699/SSMJ20250422

Ossification of own tissues in dental implantation using autologous bone fragments

I.V. Maiborodin^{1,2}, B.K. Sarkisiantz³, B.V. Sheplev², A.A. Shevela³

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrenteva ave., 8

² Novosibirsk Medical and Dental Institute Dentmaster
630090, Novosibirsk, Nikolaeva st., 12/3

³ International Center of Dental Implantology iDent
630007, Novosibirsk, Sibrevkoma st., 9b

Abstract

Aim of the study was to investigate the morphological results of implantation with the introduction of fragments of autologous bone into soft tissues sutured over the device. **Material and methods.** The condition of gum tissue in 95 patients before implantation and 4–6 months after the installation of screw dental implants using standard technology ($n = 42$) or with the placement of fragments of autologous bone, formed during the preparatory procedures, over the implant ($n = 47$) was studied with morphological methods using immunohistochemistry to identify CD68⁺ cells. **Results.** The addition of autologous bone particles to the tissue next to the intraosseous implant promotes the formation of thick and strong bone, reliably isolating the device from the oral cavity, damage during chewing and contamination by microorganisms. 4–6 months after implantation the signs of the inflammatory process (vascular reactions, leukocyte infiltration and formation of a connective tissue capsule) and macrophage response with migration of phagocytes and the formation of giant multinuclear forms are absent in the tissues near the foreign body and remaining bone fragments. **Conclusions.** In the case of introducing small fragments of autologous bone, formed during the preparation of the implantation bed, into the soft tissue over the device during surgery, after 4–6 months a dense mass of compact bone with wide osteons and very sparsely located Haversian canals is formed. Bone fragments not included in the bone capsule either lyse with subsequent calcification, or gradually migrate via tissues, even bone, and are eliminated outward. During the formation of a bone dome over the implant, objects similar to dentin may appear.

Key words: dental implantation, gum ossification, bone fragments, integration of bone fragments, destruction of bone fragments.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Financing. This work was supported by the Russian state-funded project for ICBFM SB RAS (grant number FWGN-2025-0019)

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

Citation. Maiborodin I.V., Sarkisants B.K., Sheplev B.V., Shevela A.A. Ossification of own tissues in dental implantation using autologous bone fragments. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):209–218. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250422

Введение

Во всем мире увеличивается количество и объем ортопедических и стоматологических операций, связанных с имплантацией изделий, созданных из искусственных материалов, в том числе металлов. Новые методы имплантации имеют большое значение в связи с созданием все более совершенных эндопротезов [1]. Практически все исследователи концентрируют свое внимание на улучшении остеоинтеграции имплантатов. Для этого рекомендуют различными способами модифицировать поверхность изделий [2, 3], придавать ей антибактериальные свойства покрытием из цинка [4], серебра [5], меди [6] или золота [7], оберегать от травматизации и излишней нагрузки [2], а также проводить профилактику формирования бактериальных пленок [5].

I. Maiborodin et al. [8] устанавливали винтовые титановые имплантаты в проксимальные мыщелки большеберцовой кости кроликов. Через 3 сут после имплантации, даже при использовании интенсивного водяного охлаждения, между внедренными изделиями и неповрежденной костью содержалось множество костных отломков разных размеров и форм. На 10-й день практически весь дебрис был или лизирован, за исключением

очень крупных фрагментов, или интегрирован в растущие структуры молодой костной ткани.

Литература содержит только единичные морфологические данные о поведении костных фрагментов – опилок, образующихся при подготовке к внедрению имплантатов и остающихся в поврежденных тканях: лизис, консолидация или интеграция с окружающей костью [8, 9]; есть сообщение, что после операций с применением в процессе имплантации костных трансплантатов частицы кости частично резорбируются и замещаются собственной костью пациента [10], но без подробного описания этого процесса.

В связи с явной недостаточностью литературных данных об особенностях гистологических реакций организма на мелкие костные фрагменты, образующиеся при подготовке ложа под имплантат и остающиеся в тканях рядом с поврежденной костью и самим внедренным изделием, а также с единичными случаями образования сплошной костной пластинки над имплантатом, предохраняющим его от повреждений и микроорганизмов [11] была поставлена цель исследования: изучить морфологические результаты имплантации с привнесением фрагментов аутокости в мягкие ткани, ушитые над изделием.

Материал и методы

Работа основана на данных морфологического и рентгенологического исследования результатов дентальной имплантации в условиях размещения мелких фрагментов собственной кости пациента, образовавшихся при подготовке имплантационного ложа, в тканях десны над изделием.

Состояние тканей десны изучали у 95 пациентов до имплантации и через 4–6 мес. после установки винтовых дентальных имплантатов. Исследование выполнено в соответствии с Федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ, Федеральным законом «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) и Хельсинкской декларацией, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 г., последний пересмотр в 2013 г.). Работу проводили с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, участники дали письменное информированное согласие на исследование своего биологического материала и использование полученных данных в научных целях. На исследование получено положительное заключение локального комитета по медицинской этике Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 18 от 17.10.2022).

У всех пациентов осуществлена имплантация для восстановления отсутствующих премоларов и моляров. Давность потери зубов перед имплантацией составляла не менее 1 года, т.е. произошло полное восстановление десны и костных тканей альвеолярных отростков челюстей, причину потери зубов не учитывали.

Имплантацию осуществляли по стандартной технологии: антисептическая обработка полости рта, инфильтрационная анестезия 4%-м раствором артикаина, разрез по альвеолярному гребню в области отсутствующих зубов, формирование лоскутов слизистой оболочки десны и надкостницы, скелетирование альвеолярного отростка, формирование ложа и установка винтового имплантата 3S (Alpha Bio Тес, Израиль) с самонарезающейся агрессивной резьбой и шероховатой поверхностью. Рану сразу ушивали наглухо (имплантация с простым ушиванием мягких тканей) ($n = 42$, группа 1) или тщательно собирали костные фрагменты, образующиеся в процессе формирования ложа для имплантата, и распатором размещали их над имплантатом перед на-

ложением швов ($n = 47$, группа 2). По возрасту пациенты двух групп статистически значимо не различались ($47 \pm 15,9$ и $44,4 \pm 15,3$ года соответственно, среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение), также как и по гендерному составу (17 мужчин и 25 женщин в группе 1, 21 мужчина и 26 женщин в группе 2). В качестве исходного контроля исследована десна до имплантации ($n = 6$).

В процессе раскрытия имплантатов для начала протезирования через 4–6 мес. после операции осуществляли биопсию тканей вместе со сформированной костью над внедренным изделием для гистологического исследования, тем более что для успешного проведения процедуры открытия практически всегда была необходимость применения стоматологического бора [11]. Периодические биопсии костной ткани после пластики рекомендуют Y. Zhang et al. [12], которые также изучали материал, полученный после периода заживления, продолжавшегося в среднем 6 мес. (диапазон от 5 до 7 мес.). Между группами пациентов не было статистически значимых отличий по сроку между имплантацией и взятием биопсии ($4,74 \pm 0,798$ и $4,91 \pm 0,747$ мес. соответственно). Рентгенологический контроль приживления имплантатов, регенерации окружающих тканей и формирования кости в десне осуществляли на установке ORTHOPHOS XG (©Sirona Dental Systems GmbH, ФРГ). Кроме того, проведено ретроспективное изучение 1060 архивных рентгенограмм Международного центра имплантологии iDent, сделанных для оценки процессов приживления имплантируемых изделий.

Для исследований методом световой микроскопии биоптаты десны фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее суток, декальцинировали раствором Biodec R (Bio Optica Milano, Италия), обезживляли в реактиве Изопреп (БиоВитрум, Россия), просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения макрофагальной инфильтрации и выявления CD68-позитивных [13] гигантских клеток инородных тел, лизирующих нежизнеспособные костные фрагменты, на срезах проводили непрямую иммунопероксидазную реакцию с моноклональными антителами к антигену CD68 в соответствии с рекомендациями производителя антител: использовали набор реагентов Dako reagents kit (Dako, Дания). Полученные срезы изучали при увеличении до 1200 раз на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, ФРГ).

Результаты и их обсуждение

Десна до имплантации

Десна, резецированная при подготовке к имплантации, во всех шести наблюдениях имела типичное гистологическое строение и состояла из многослойного плоского ороговевающего эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки, которая, в свою очередь, была представлена поверхностным сосочковым и более глубоким сетчатым слоем. Ороговение эпителия десны свидетельствует о том, что над отсутствующими зубами десна восстанавливается из оставшейся ткани межзубных сосочков и прикрепленной десны, где процессы ороговения и слущивания эпителия происходят в нормальных условиях. Многослойный плоский ороговевающий эпителий десны, развивающийся над ранее утерянными зубами, хорошо предохраняет подлежащие ткани от механических повреждений при жевании. Применение иммуногистохимической реакции с антителами к CD68 выявило очень небольшое количество макрофагов.

Ткани над имплантатом при традиционной имплантации и регенерации без образования кости

В большинстве наблюдений (41 из 42 случаев) при заживлении мягких тканей над имплантатом через 4–6 мес. эпителий представлял собой очень тонкий слой и легко слущивался, фактически сползал с подлежащих тканей во время манипуляций с десной при открытии имплантата и при подготовке материала к изучению морфологическими методами. Ткани под эпителием были представлены плотной волокнистой соединительной тканью (рубцом), похожей на грубоволокнистую ткань надкостницы. Эта соединительная ткань над инородным телом была с признаками отека и содержала относительно мало кровеносных сосудов с толстыми склерозированными стенками и довольно часто с облитерированным просветом. Сосочковый и склерозированный сетчатый слой десны содержали немногочисленные клетки CD68⁺. Имелись большие участки полностью без макрофагов.

Морфология тканей при традиционной имплантации и оссификации

Морфологическое описание случая оссификации десны подробно изложено ранее [11], поэтому коротко остановимся только на ключевых моментах. В одном наблюдении из выборки в 42 пациента (2,4 %) через 6 мес. после операции ткань над поверхностью шейки имплантата представляла собой кость, покрытую очень тонким

слоем слизистой оболочки. Отсутствие значительных рубцовых изменений этой костной ткани, а также макрофагальной инфильтрации свидетельствует о том, что формирование костной пластинки и лизис нежизнеспособных тканей в основном завершены, при этом костная пластинка достаточно хорошо защищает подлежащие ткани от проникновения микроорганизмов, от травмирования пищей при жевании, от сопутствующего воспаления, которые могут как продлить сроки приживания имплантата, так и быть причиной его отторжения, неудачи самой процедуры имплантации [14].

Состояние тканей при добавлении в десну над имплантатом фрагментов аутокости

В этот же временной промежуток после добавления мелких фрагментов аутокости, образовавшихся при подготовке отверстия для внедрения имплантата, в мягкие ткани над инородным телом во время операции, во всех наблюдениях ($n = 47$, 100 %) непосредственно под эпителием в виде сплошной пластинки присутствовала кость, образуя полное покрытие над изделием в виде плотного твердого купола. Микроскопически оссифицированные ткани над имплантатом представляли собой плотный массив компактной костной ткани с широкими остеонами и очень редко расположенными Гаверсовыми каналами (43 случая из 47, 91,5 %). Практически всегда эта костная ткань была неровной и имела рубцовые изменения (рис. 1, а). Воспалительная инфильтрация была очень слабой как в молодой компактной костной ткани, так и в соединительной ткани между костью и имплантатом, что подтверждается иммуногистохимическим исследованием с использованием антител к CD68 (рис. 1, б).

Добавление свежих мелких аутологичных костных фрагментов в мягкие ткани над имплантатом или ускоряет самостоятельный рост кости над изделием, или является пусковым механизмом, провоцирующим начало остеогенеза над инородным телом. Возможно, что эти частицы, кроме консолидации между собой и в растущую костную ткань, могут служить точками начала регенерации кости, источником остеобластов, откуда начинается формирование новых остеонов и костных балок навстречу регенерирующим краям альвеолярных отростков. В грубоволокнистой соединительной ткани непосредственно над имплантатом также были расположены костные структуры, подвергающиеся деструкции. В этих нежизнеспособных фрагментах отсутствовали клеточные элементы и сосуды, фактически центр представлял гомогенные, плотные, интенсивно окрашенные эозином депозиты. Никакого

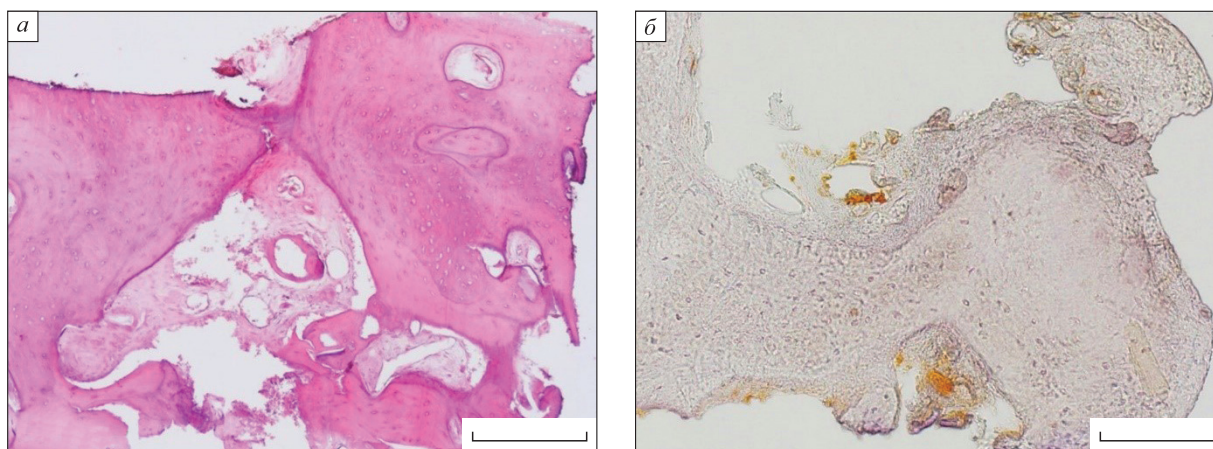


Рис. 1. Ткани над внутрикостным имплантатом через 5 мес. после операции с внедрением фрагментов аутокосты. Толстая, неравномерная по ширине компактная кость с крупными остеонами, далеко друг от друга расположенными Гаверсовыми каналами и подлежащей рыхлой волокнистой соединительной тканью; в некоторых местах кость имеет незначительные рубцовые изменения, окраска гематоксилином и эозином (а); единичные очень крупные клеточные элементы $CD68^{+}$ присутствуют только в рубцово измененной костной ткани, реакция с антителами к $CD68$ (б). Масштабный отрезок 200 мкм

Fig. 1. Tissue over the intraosseous implant 5 months after surgery with the introduction of autologous bone fragments. Thick, uneven in width compact bone with large osteons, Haversian canals located far from each other and underlying loose fibrous connective tissue; in some places the bone has minor scar changes, staining with hematoxylin and eosin (a); single very large $CD68^{+}$ cells are present only in scarred bone tissue, reaction with antibodies against the $CD68$ (b). Scale bar is 200 μm

подобия капсулы вокруг таких депозитов не существовало, они были свободно расположены в соединительной ткани между инородным телом и костным куполом (рис. 2, а, б). Инфильтрация клетками $CD68^{+}$ практически отсутствовала, вокруг подвергающейся деструкции кости были выявлены только единичные макрофаги (рис. 2, в).

По-видимому, не все костные фрагменты, присутствующие в ушитой над шейкой имплантата десне, жизнеспособны. Некоторые могут быть сильно повреждены при высверливании ложа под имплантат, например, отсутствует ростовой слой (надкостница). В других случаях может быть нарушено питание костных отломков или быть неблагоприятным микроокружение – большой объем фибрина или детрита, который постепенно лизируется и замещается соединительной тканью. Нежизнеспособные фрагменты кости со временем подвергаются деструкции. Из них исчезают клеточные элементы и органические вещества, в соединительной ткани остается обызвествленный неорганический гомогенный депозит.

В некоторых наблюдениях непосредственно в молодой компактной костной ткани над имплантатом были расположены нежизнеспособные костные фрагменты вместе с плотной волокнистой соединительной или даже уплотненной

костной тканью, являющиеся подобием капсулы (рис. 3, а, б). Следует учитывать, что костная ткань является одним из видов соединительной ткани и, соответственно, может участвовать в изоляции от организма инородных тел и некротизированных тканей. Довольно часто такие костные фрагменты в молодой кости локализованы рядом с поверхностью, практически на границе с полостью рта. Иногда большие массы нежизнеспособной кости находятся свободно, без лейкоцитарной и сосудистой реакции, но рядом с ними относительно мелкие участки костного детрита окружены очень тонкой капсулой из компактной костной ткани (см. рис. 3, а). В других случаях в рыхлой волокнистой соединительной ткани под молодой костью находится множество нежизнеспособных костных фрагментов, большая часть из которых инкапсулирована полоской компактной кости. Эти некротизированные частицы кости также не имеют признаков воспаления (см. рис. 3, б).

Можно предположить, что вокруг отдельных нежизнеспособных костных опилок идет формирование соединительнотканной ограничивающей капсулы, как и вокруг других инертных инородных тел. Есть мнение, что фибробласты и их формы, способные к сокращению – миофибробласты – являются основным типом кле-

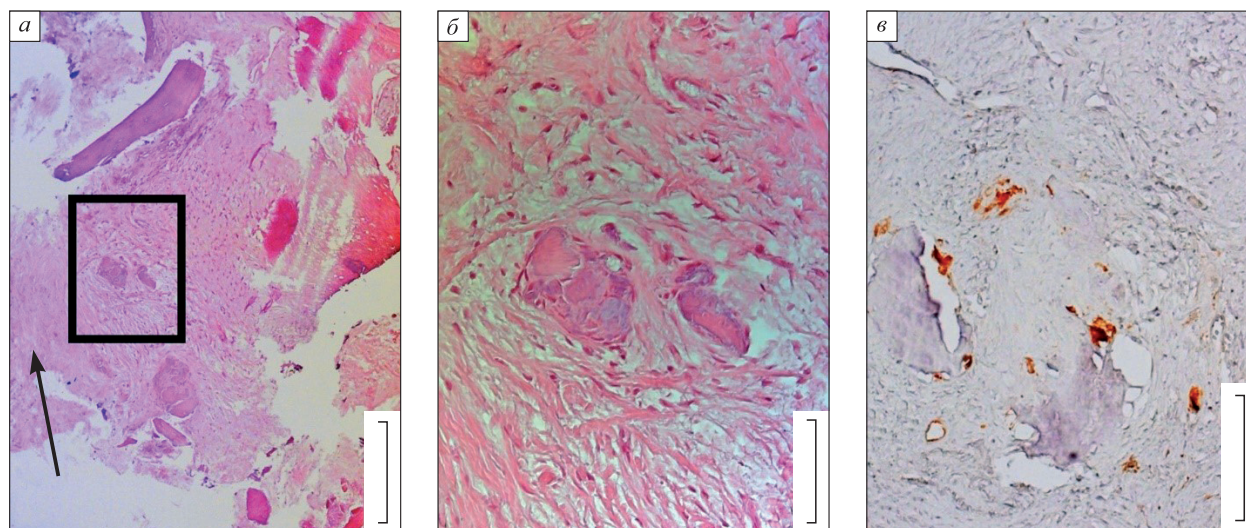


Рис. 2. Ткани над имплантатом спустя 5 мес. после операции с использованием фрагментов аутокости. Грубоволокнистая соединительная ткань с редко расположенными костными структурами под слизистой оболочкой, которая представлена широким слоем многослойного плоского эпителия (стрелка) без базальной мембраны и без подслизистого слоя, в эпителии видны признаки ороговения (а); часть рис. а на большом увеличении выделена прямоугольником – фрагменты кости с признаками деструкции без капсулы расположены в грубоволокнистой соединительной ткани, клеточные элементы и сосуды отсутствуют в центре этих структур, который представляет собой гомогенные, плотные, интенсивно окрашенные эозином депозиты, по периферии присутствует инфильтрация крупными клетками (б); макрофагальной инфильтрации соединительной ткани нет, рядом с нежизнеспособными костными фрагментами расположены только единичные крупные клетки CD68⁺ (в). Окраска гематоксилином и эозином (а, б) и реакция с антителами к CD68 (в). Масштабный отрезок 400 (а), 100 (б) и 200 (в) мкм

Fig. 2. Tissue over the implant 5 months after surgery using autologous bone fragments. Coarse fibrous connective tissue with sparsely located bone structures placed under the mucosa, which consist of extensive layer of stratified squamous epithelium (arrow) without a basement membrane and without a submucosal layer; signs of keratinization are observed in the epithelium (a); part of fig. «a» at high magnification is highlighted by a rectangle – bone fragments with signs of destruction without a capsule located in coarse fibrous connective tissue, cells and vessels are absent in the center of these structures, which are homogeneous, dense, eosinophilic deposits; infiltrations with large cells are present along the periphery (б); there is no macrophage infiltration of connective tissue; only single large CD68⁺ cells are present next to necrotic bone fragments (в). Staining with hematoxylin and eosin (a, б) and reaction with antibodies against CD68 (в). Scale bar: 400 (a), 100 (б) and 200 (в) μ m.

точных элементов, принимающих участие в инкапсуляции, изоляции инородных тел [15]. Под действием миофибробластов капсула сжимается, чтобы минимизировать объем, занимаемый инородным телом, в месте наименьшего сопротивления капсула разрывается, инородное тело или его фрагменты выходят из капсулы и снова обволакиваются соединительной тканью, которая опять подвергается констрикции, и процесс повторяется вновь и вновь. В результате этого нежизнеспособный участок кости, фактически инородное тело, постепенно перемещается наружу и должен быть элиминирован в полость рта. Скорее всего, такой процесс является положительным и необходимым для макроорганизма, позволяющим избавляться от костных секвестров, которые в силу каких-то причин (объем, плотность, большая

концентрация неорганических нерастворимых соединений – обызвествление) не могут быть полностью лизированы.

В оставшихся биоптатах (4 из 47, 8,5 %) в мягких тканях над шейкой имплантата обнаружено активное остеобразование. Соединительная ткань содержала множество мелких фрагментов как «молодой», так и «старой» кости. «Молодая» формирующаяся костная ткань состояла практически из одних остеобластов с очень небольшим содержанием межклеточного вещества. «Старая» кость представляла собой интенсивно окрашенные эозином структуры или без клеток и сосудов, или с очень небольшим содержанием клеточных элементов; значительных сосудистых реакций и лейкоцитарной инфильтрации рядом с такой костной тканью не было (рис. 4, а, б). Возможно,

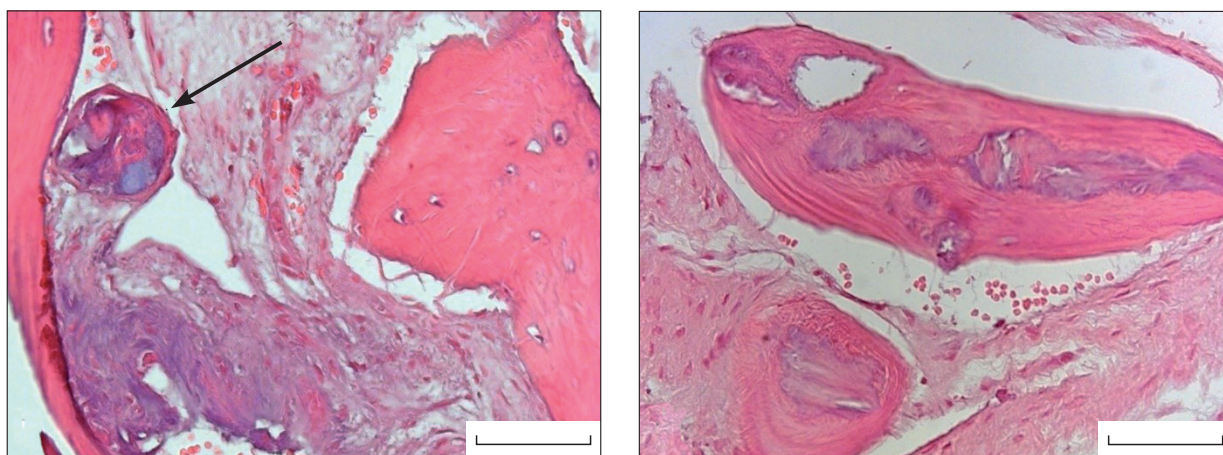


Рис. 3. Ткани над внутрикостным имплантатом через 6 мес. после операции с внедрением фрагментов аутокосты. Некротизированная костная ткань частично расположена свободно в рыхлой волокнистой соединительной ткани, частично инкапсулирована тонкой полоской компактной кости (стрелка) (а); нежизнеспособные костные фрагменты окружены компактной костной тканью (б). Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок 100 мкм

Fig. 3. Tissue over the intraosseous implant 6 months after surgery with the introduction of autologous bone fragments. Necrotic bone tissue is partially located freely in loose fibrous connective tissue, partially encapsulated by a thin strip of compact bone (arrow) (a); nonviable bone fragments are surrounded by compact bone tissue (b). Staining with hematoxylin and eosin. Scale bar is 100 μ m

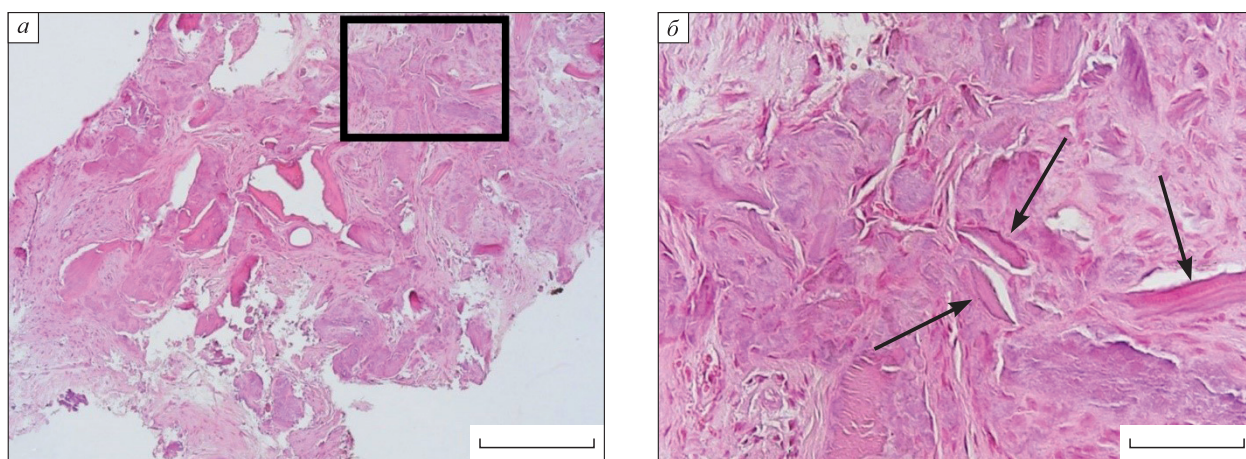


Рис. 4. Ткани над имплантатом спустя 4 мес. после внедрения в кость с добавлением фрагментов собственной костной ткани. Множество участков формирующейся кости перемежаются с некротизированными фрагментами (а); часть рис. а на большем увеличении выделена прямоугольником – молодая формирующаяся костная ткань состоит практически из одних остеобластов с очень небольшим содержанием межклеточного вещества, присутствуют структуры, похожие на дентин (стрелки) (б). Окраска гематоксилином и эозином. Масштабный отрезок 400 (а) и 100 (б) мкм

Fig. 4. Tissue over the implant 4 months after introduction into the bone with the addition of autologous bone fragments. Many areas of developing bone interspersed with necrotic fragments (a); part of fig. «a» at high magnification is highlighted by a rectangle – young developing bone tissue consists almost exclusively of osteoblasts with a very small content of interstitial substance; structures similar to dentin are present (arrows) (b). Staining with hematoxylin and eosin. Scale bar 400 (a) and 100 (b) μ m

что в связи с какими-то особенностями формирование костной ткани над шейкой имплантата отсрочено, но все равно идет, о чем свидетельствуют многочисленные островки молодой кости. Постепенно, по мере слияния этих островков, все жизнеспособные фрагменты «старой» кости будут включены в костную капсулу над инородным телом.

Следует обратить особое внимание на структуры, похожие на дентин (см. рис. 4, а, б). Вряд ли они оказались над имплантатом при разрушении остатков отсутствующих зубов. Более вероятно, что остеобласты под влиянием микроокружения (например, присутствия эпителия десны или даже межзубных сосочков) начали синтезировать не твердые ткани компактной кости, а дентин, характерный для зубов. Не исключено, что остеобласты или стали одонтобластами, или одонтобласты дифференцировались из других клеток-предшественников [16]. Если в дальнейшем гипотеза об образовании дентина из костных тканей альвеолярных отростков подтвердится, то появятся теоретические предпосылки для полной регенерации, восстановления зубов сначала *in vitro*, а потом в эксперименте и в клинических условиях.

Рентгенологические результаты исследования внутрикостных имплантатов с окружающими тканями

На рентгенограммах сразу после имплантации винтового титанового имплантата, над его шейкой четко виден дефект тканей (рис. 5, а). При изучении рентгенограмм, сделанных спустя 4–6 мес. после установки имплантата в костную ткань с простым ушиванием мягких тканей над инородным телом, обнаружено, что над шейкой винтового изделия тканей, сходных по насыщенности рентгеновского изображения с костью, нет, за исключением случая самопроизвольной оссификации, описанного ранее [11].

При анализе архивного материала найдено, что в большинстве случаев в период от имплантации без добавления фрагментов аутокости до раскрытия имплантата произошло срастание мягких тканей без признаков оссификации над имплантатом. Однако в 10 из 1060 наблюдений, что составляет менее 1 %, выявлено остеообразование в ушитой над имплантатом десне. Формирующаяся кость напозала на шейку имплантата с краев дефекта, в который вкручено изделие. А иногда эта костная ткань была сформирована как очень

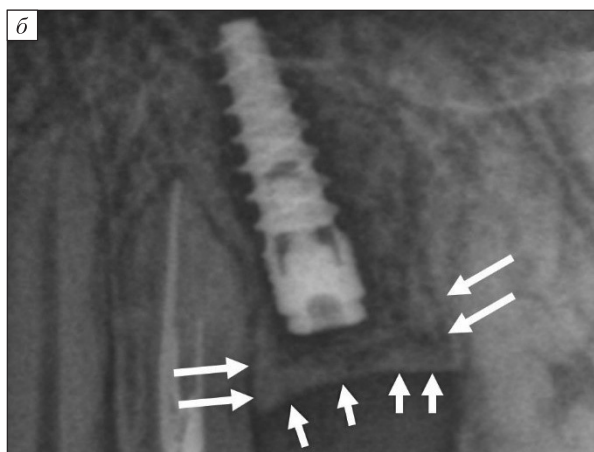


Рис. 5. Рентгенологическое изучение результатов имплантации титанового винтового изделия в альвеолярный отросток верхней челюсти с внедрением фрагментов аутокости. Сразу после хирургического вмешательства хорошо визуализировано просветление над шейкой имплантата вследствие удаления тканей (а); спустя 5 мес. после имплантации костная ткань присутствует в виде линии со значительными утолщениями над всей шейкой имплантата (стрелки), в мягких тканях присутствует плотный объект неправильной формы с неровными краями, не связанный с костной тканью; выраженной неоднородности, значительных разрежений на периферии и рядом с этим объектом нет (б)

Fig. 5. X-ray study of the results of implantation of a titanium screw device into the alveolar process of the upper jaw with the introduction of fragments of autologous bone. Immediately after surgery the clearing is good visualized over the implant neck due to the removal of tissue (a); 5 months after implantation, bone tissue is present in the form of a line with significant thickenings over the entire neck of the implant (arrows), in the soft tissues there is a dense object of irregular shape with uneven edges, not associated with bone tissue; pronounced heterogeneity, significant rarefaction on the periphery and near of this object are absent (b)

тонкая полоска на всей поверхности над имплантатом, полностью изолируя его в виде купола. В тех случаях, когда в мягкие ткани в процессе их ушивания над инородным телом помещали фрагменты аутокости, образовавшиеся при подготовке места под имплантат, шейка последнего была окружена значительно более толстой пластиной костной ткани во всех 47 наблюдениях (100 %). Эта костная ткань была неровной, видимо, вследствие врастания в новую формирующуюся кость внедренных фрагментов (рис. 5, б).

Заключение

Таким образом можно заключить, что в случае добавления мелких фрагментов аутокости, образовавшихся при подготовке ложа для внедрения имплантата, в мягкие ткани над изделием во время операции, через 4–6 мес. во всех наблюдениях происходит формирование костной ткани в виде сплошной пластинки, которая микроскопически представляет собой плотный массив компактной кости с широкими остеонами и очень редко расположенными Гаверсовыми каналами. Фрагменты кости, не включенные в костную капсулу, или лизируются с последующим обызвествлением, или постепенно мигрируют через ткани, даже костные, и элиминируются наружу. В процессе формирования костного купола над имплантатом возможно появление объектов, похожих на дентин. Не исключено, что остеобласты под влиянием микроокружения начинают синтезировать не только твердые ткани компактной кости, но и дентин, т.е. остеобласты или становятся одонтобласти, или одонтобласти дифференцируются из других клеток-предшественников. В связи с тем, что возможно образование над имплантатом сплошного покрытия из компактной костной пластинки в виде плотного твердого купола, которое более прочно фиксирует инородное тело и хорошо защищает его от контакта с внешней средой, показано добавление мелких фрагментов аутокости, образовавшихся при подготовке внедрения изделия, в мягкие ткани над ним во время имплантации.

Список литературы

1. Sharma S., Bano S., Ghosh A.S., Mandal M., Kim H.W., Dey T., Kundu S.C. Silk fibroin nanoparticles support in vitro sustained antibiotic release and osteogenesis on titanium surface. *Nano-medicine*. 2016;12(5):1193–1204. doi: 10.1016/j.nano.2015.12.385
2. Caparrós C., Ortiz-Hernandez M., Molme-neu M., Punset M., Calero J.A., Aparicio C., Fernández-Fairén M., Perez R., Gil F.J. Bioactive macroporous

titanium implants highly interconnected. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 2016;27(10):151. doi: 10.1007/s10856-016-5764-8

3. Майбородин И.В., Майбородина В.И., Шеплев Б.В., Шаркеев Ю.П., Седельникова М.Б., Павлов В.В., Базлов В.А., Анастасиева Е.А., Ефименко М.В., Кирилова И.А., Кorytkin A.A. Морфологическая оценка остеоинтеграции титановых имплантатов с Ag- и Zn-содержащими кальций-фос-фатными покрытиями. *Травматол. и ортопедия России*. 2025;31(1):85–97. doi: 10.17816/2311-2905-17604

Maiborodin I.V., Maiborodina V.I., Sheplev B.V., Sharkeev Yu.P., Sedelnikova M.B., Pavlov V.V., Bazlov V.A., Anastasieva E.A., Efimenko M.V., Kirilova I.A., Korytkin A.A. Morphological assessment of osseointegration of titanium implants with Ag- and Zn-containing calcium phosphate coatings. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(1):85–97. [In Russian]. doi: 10.17816/2311-2905-17604

4. El-Wassefy N.A., Reicha F.M., Aref N.S. Electro-chemical deposition of nano hydroxyapatite-zinc coating on titanium metal substrate. *Int. J. Implant. Dent.* 2017;3(1):39. doi: 10.1186/s40729-017-0095-1

5. Николаев Н.С., Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Алексеева А.В. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции. *Травматол. и ортопедия России*. 2019;25(4):98–108. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108

Nikolaev N.S., Lyubimova L.V., Pchelova N.N., Preobrazhenskaya E.V., Alekseeva A.V. Treatment of periprosthetic infection with silver-doped implants based on two-dimensional ordered linear chain carbon. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(4):98–108. [In Russian]. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108

6. Liu R., Memarzadeh K., Chang B., Zhang Y., Ma Z., Allaker R.P., Ren L., Yang K. Antibacterial effect of copper-bearing titanium alloy (Ti-Cu) against *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Sci. Rep.* 2016;6:29985. doi: 10.1038/srep29985

7. Heo D.N., Ko W.K., Lee H.R., Lee S.J., Lee D., Um S.H., Lee J.H., Woo Y.H., Zhang L.G., Lee D.W., Kwon I.K. Titanium dental implants surface-immobilized with gold nanoparticles as osteoinductive agents for rapid osseointegration. *J. Colloid Interface Sci.* 2016;469:129–137. doi: 10.1016/j.jcis.2016.02.022

8. Maiborodin I., Shevela A., Matveeva V., Morozov V., Toder M., Krasil'nikov S., Koryakina A., Shevela A., Yanushevich O. First experimental study of the influence of extracellular vesicles derived from multipotent stromal cells on osseointegration of dental implants. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8774. doi: 10.3390/ijms22168774

9. Майбородин И.В., Шевела А.А., Марчуков С.В., Морозов В.В., Матвеева В.А., Майбородина В.И., Новиков А.М., Торнуев Ю.В., Чуринов Б.В., Шевела А.И. Пролонгация очищения поврежденных тканей от детрита в условиях применения экзосом мультипотентных стромальных клеток. *Новости хирургии*. 2021;29(4):401–411. doi: 10.18484/2305-0047.2021.4.401.

Maiborodin I.V., Shevela A.A., Marchukov S.V., Morozov V.V., Matveeva V.A., Maiborodina V.I., Novikov A.M., Tornuev Yu.V., Churin B.V., Shevela A.I. Prolongation of cleansing damaged tissues from detritus using exosomes of multipotent stromal cells. *Novosti khirurgii = News of Surgery*. 2021;29(4):401–411. [In Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2021.4.401

10. Schulze-Späte U., Dietrich T., Wu C., Wang K., Hasturk H., Dibart S. Systemic vitamin D supplementation and local bone formation after maxillary sinus augmentation - a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical investigation. *Clin. Oral Implants Res*. 2016;27(6):701–706. doi: 10.1111/clr.12641

11. Майбородин И.В., Саркисянц Б.К., Шеплев Б.В., Майбородина В.И., Шевела А.А. Оссификация десны над внутрикостным имплантатом. *Арх. патол*. 2024;86(6):70–73. doi: 10.17116/patol20248606170

Maiborodin I.V., Sarkisants B.K., Sheplev B.V., Maiborodina V.I., Shevela A.A. Ossification of the gum over intraosseal implant. *Arkhir patologii = Archive of Pathology*. 2024;86(6):70–73. [In Russian]. doi: 10.17116/patol20248606170

12. Zhang Y., Al-Maawi S., Wang X., Sader R., Kirkpatrick C., Ghanaati S. Biomaterial-induced multinucleated giant cells express proinflammatory signaling molecules: A histological study in humans. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2019;107(4):780–790. doi: 10.1002/jbm.a.36594

13. Tanneberger A.M., Al-Maawi S., Herrera-Vizcaino C., Orlowska A., Kubesch A., Sader R., Kirkpatrick C.J., Ghanaati S. Multinucleated giant cells within the in vivo implantation bed of a collagen-based biomaterial determine its degradation pattern. *Clin. Oral Investig*. 2021;25(3):859–873. doi: 10.1007/s00784-020-03373-7

14. Vautrin M., Moerenhout K., Udin G., Borens O. Perioperative contamination of orthopaedic polyethylene implants, targeting devices and arthroscopes. Experts' decision tree and literature review. *J. Bone Jt. Infect*. 2019;4(2):65–71. doi: 10.7150/jbji.30613

15. Wang D., Wang A., Wu F., Qiu X., Li Y., Chu J., Huang W.C., Xu K., Gong X., Li S. Sox10+ adult stem cells contribute to biomaterial encapsulation and microvascularization. *Sci. Rep*. 2017;7:40295. doi: 10.1038/srep40295

16. Zhang Y., Zhang H., Xiao Z., Yuan G., Yang G. IPO7 Promotes odontoblastic differentiation and inhibits osteoblastic differentiation through regulation of RUNX2 expression and translocation. *Stem. Cells*. 2022;40(11):1020–1030. doi: 10.1093/stmcls/sxac055

Сведения об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru

Саркисянц Борис Каренович, ORCID: 0009-0004-1986-4172, e-mail: genus87@mail.ru

Шеплев Борис Валентинович, д.м.н., ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com

Шевела Александр Андреевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9235-9384, e-mail: mdshevela@gmail.com

Information about the authors:

Igor V. Maiborodin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8182-5084, e-mail: imai@mail.ru

Boris K. Sarkisants, ORCID: 0009-0004-1986-4172, e-mail: genus87@mail.ru

Boris V. Sheplev, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0008-4140-3531, e-mail: shepa@icloud.com

Aleksandr A. Shevela, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9235-9384, e-mail: mdshevela@gmail.com

Поступила в редакцию 19.03.2025

После доработки 04.04.2025

После повторной доработки 15.07.2025

Принята к публикации 15.07.2025

Received 19.03.2025

Revision received 04.04.2025

Second revision received 15.07.2025

Accepted 15.07.2025

Сравнительная оценка факторов риска, когнитивных и эмоционально-волевых нарушений у больных гипертонической болезнью III стадии в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или головного мозга

О.Б. Поселюгина, Т.Т. Зенин, Л.Н. Коричкина, Н.Е. Максимова

*Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
170100, г. Тверь, ул. Советская, 4*

Резюме

Гипертоническая болезнь (ГБ) является фактором риска для инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга. Эти состояния приводят к когнитивным нарушениям (КН) и эмоционально-волевым расстройствам (ЭВР), которые впоследствии могут резко уменьшить доступность производственной рабочей деятельности и ухудшить состояние здоровья. Цель исследования – провести сравнительную оценку частоты и взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска, КН и ЭВР у больных ГБ III стадии в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или головного мозга. **Материал и методы.** Обследовано 100 больных с верифицированной ГБ III стадии на фоне показанной гипотензивной терапии. Пациенты, возраст которых составлял $62,7 \pm 9,2$ года (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего), были разделены на две группы по 50 человек, в группу 1 вошли лица с постинфарктным кардиосклерозом, в группу 2 – с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. У пациентов анализировали факторы риска, КН оценивались по шкале MMSE и MoCa. Для изучения ЭВР применяли шкалу депрессии Бека. **Результаты и их обсуждение.** У больных ГБ из числа факторов риска в группе 2 отмечались статистически значимо реже злоупотребление алкоголем и поваренной солью, чаще – малоподвижный образ жизни и COVID-19. В группе 1 было больше лиц с повышенным уровнем глюкозы, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов и меньше – с повышенным содержанием общего холестерина и скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м². У пациентов группы 2 статистически значимо реже отмечалась хроническая болезнь почек С3а стадии. КН по шкале Моса и MMSE были более выражены в группе 2. В группе 1 выявлена прямая корреляционная связь между КН и возрастом, образованием, уровнем глюкозы крови и отрицательная – с содержанием креатинина. В группе 2 обнаружена положительная корреляционная связь между КН и COVID-19, индексом массы тела, систолическим артериальным давлением и обратная – между КН и содержанием в крови триглицеридов и билирубина. ЭВР проявлялись субдепрессией и статистически значимо чаще выявлялись в группе 2, при этом выраженность депрессии коррелировала в группе 1 с уровнем общего холестерина, в группе 2 – со скоростью клубочковой фильтрации. **Заключение.** Полученные результаты показали различие комбинаций факторов риска в группах 1 и 2 пациентов, которые зависели от ассоциированного с ГБ заболевания.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, когнитивные нарушения, эмоционально-волевые расстройства, постинфарктный кардиосклероз, перенесенное нарушение мозгового кровообращения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Поселюгина О.Б., e-mail: poselubina@mail.ru

Для цитирования. Поселюгина О.Б., Зенин Т.Т., Коричкина Л.Н., Максимова Н.Е. Сравнительная оценка факторов риска, когнитивных и эмоционально-волевых нарушений у больных гипертонической болезнью III стадии в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или головного мозга. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):219–226. doi: 10.18699/SSMJ20250423

Comparative assessment of risk factors, cognitive and emotional-volitional disorders in patients with stage III hypertension depending on the previous myocardial or cerebral infarction

O.B. Poselyugina, T.T. Zenin, L.N. Korichkina, N.E. Maksimova

Tver State Medical University of Minzdrav of Russia
170100, Tver, Sovetskaya st., 4

Resume

Hypertension is a risk factor for myocardial and cerebral infarction. These conditions lead to cognitive impairment (CI) and emotional-volitional disorders (EVD), which subsequently can dramatically reduce the availability of industrial work activity and worsen health. Aim of the study was to conduct a comparative assessment of the frequency and relationship of cardiovascular risk factors, CI and EVD in patients with stage III hypertension, depending on the history of myocardial or cerebral infarction. **Material and methods.** A total of 100 patients with verified hypertension stage III were examined, against the background of indicated hypotensive therapy. Patients, whose age was 62.7 ± 9.2 years (arithmetic mean $\pm$ error of the mean), were divided into two groups of 50 people. Group 1 included people with post-infarction cardiosclerosis, and group 2 included people with a history of acute cerebrovascular accident. The patients' risk factors were analyzed, and their CI was assessed using the MMSE and MoCa scales. The Beck Depression Inventory was used to study the EVD. **Results and discussion.** In patients with hypertension, the risk factors in the 2nd group were statistically significantly less likely to include alcohol and table salt abuse, and more often a sedentary lifestyle and COVID-19. In the 1st group, the frequency of individuals with increased level of glucose, high-density lipoproteins, triglycerides was significantly higher, and the frequency of individuals with elevated total cholesterol content and glomerular filtration rate less than 60 ml/min/1.73 m² was lower. Patients of the 2nd group were statistically significantly less likely to have chronic kidney disease stage C3a. CI according to the Mohs scale and MMSE were more pronounced in the 2nd group. In the 1st group, a direct correlation was found between CI and age, education, blood glucose level and a negative – with creatinine content. In the 2nd group, a positive correlation was found between CI and COVID-19, body mass index, systolic blood pressure and an inverse relationship – between CI and blood triglyceride and bilirubin content. EVD were manifested by subdepression and were significantly more common in the 2nd group. The severity of depression correlated with the total cholesterol content in the 1st group and with glomerular filtration rate in the 2nd group. **Conclusions.** The obtained results showed a difference in the combinations of risk factors in the 1st and 2nd groups of patients, which depended on the disease associated with hypertension.

Key words: hypertension, cognitive impairment, emotional-volitional disorders, post-infarction cardiosclerosis, previous cerebrovascular accident.

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

Correspondence author. Poselyugina O.B., e-mail: poselubina@mail.ru

Citation. Poselyugina O.B., Zenin T.T., Korichkina L.N., Maksimova N.E. Comparative assessment of risk factors, cognitive and emotional-volitional disorders in patients with stage III hypertension, depending on the previous myocardial or cerebral infarction. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):219–226. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250423

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) является широко распространенным заболеванием [1, 2], приводящим к инвалидизации и смертности населения [3–6]. Отсутствие контроля над ГБ обуславливает ее быстрое прогрессирование, появление осложнений со стороны органов-мишеней и высокую смертность. При поражении головного мозга происходит ремоделирование церебральных сосудов, которое приводит как к хроническому прогрессирующему диффузному ишемическому нарушению кровоснабжения с развитием дисциркуляторной энцефалопатии, так и к более серьезному поражению – острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК), что в свою очередь сопровождается нарушением высших функций мозга: речи, памяти, мышления, гнозиса, праксиса, сознания и др. При этом ухудшается восприятие, прием и обработка информации, ее запоминание. В итоге в познавательной сфере человека и его

интеллектуальной работоспособности развиваются когнитивно-мнестические нарушения (КН) и эмоционально-волевые расстройства (ЭВР) [7–9]. Данные литературы свидетельствуют, что низкий контроль за лечением больных ГБ [10] не позволяет достичь целевого уровня артериального давления (АД) у 72,1 % пациентов. При этом развитие у больных ГБ КН и ЭВР существенно затрудняет лечение заболевания и приводит к снижению качества жизни пациента. Не исключено, что исследование КН и ЭВР у больных ГБ III стадии с перенесенным инфарктом миокарда или головного мозга с учетом детального изучения факторов риска позволит повлиять на их профилактику и отдалить прогрессирование заболевания.

Цель исследования – провести сравнительную оценку факторов сердечно-сосудистого риска, КН и ЭВР у больных ГБ III стадии в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда или ОНМК.

Материал и методы

Обследовано 100 больных (мужчин – 60, женщин – 40) с верифицированной ГБ III стадии в возрасте $62,7 \pm 9,2$ года, которые были разделены на две группы. В группу 1 вошли пациенты (мужчин – 35, женщин – 15, возраст $69,0 \pm 8,7$ года) с ГБ и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), в группу 2 включили больных (мужчин – 25, женщин – 25, возраст $62,6 \pm 9,8$ года) ГБ с перенесенным ОНМК. Давность инфаркта миокарда в среднем составила 3,4 года, ишемического инсульта – 9,1 года. Все больные получали показанную гипотензивную терапию. Пациентов обследовали на базе ГБУЗ Тверской области «Областной клинический кардиологический диспансер». Протокол исследования одобрен этическим комитетом Тверского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 06.12.2023).

У пациентов изучали факторы сердечно-сосудистого риска: возраст, табакокурение, злоупотребление алкоголем, потребление поваренной соли по привычке к досаливанию готовой пищи, физическую активность, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), определяли систолическое (САД) и диастолическое АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС). Учитывали уровень образования и перенесенный COVID-19 в анамнезе. Данные о сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы приведены в табл. 1.

Лабораторные показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Токуо Воеки, Япония). Оценивали уровень общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, триглицеридов, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ крови. Всем проводили электрокардиографию.

Когнитивные функции исследовали с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкалы (MoCa). При использовании шкалы MMSE итоговое значение определяли путем суммирования результатов по каждому из пунктов тестирования. Результаты теста трактовались следующим образом: 28–30 баллов – нет нарушения когнитивных функций, 24–27 баллов – преддементные КН, 20–23 балла – деменция легкой степени, 11–9 баллов – деменция умеренной степени, 0–10 баллов – тяжелая деменция. При использовании шкалы MoCa максимально возможное количество баллов составляло – 30; 26 баллов и более принимали за норму, 25 баллов и менее свидетельствовало о наличии КН. Для изучения выраженности ЭВР применяли шкалу депрессии Бека. Диапазон от 0 до 9 баллов свидетельствовал об отсутствии депрессивных симптомов, 10–15 баллов – о наличии субдепрессии, 16–19 баллов – об умеренной депрессии, 20–29 – о выраженной депрессии (средней тяжести), 30–63 – о тяжелой депрессии.

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Microsoft Excel. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни, номинальных данных – критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Для анализа взаимосвязи двух признаков применяли корреляционный анализ по Спирмену. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

В группе 1 мужчин было больше, чем женщин ($p = 0,001$), в группе 2 их было поровну ($p = 0,84$). В обеих группах преобладали пациенты пожило-

Таблица 1. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы у больных ГБ III стадии, $n (\%)$

Table 1. Concomitant diseases of the cardiovascular system in patients with stage III hypertension, $n (\%)$

Сопутствующее заболевание	Группа 1 ($n = 50$)	Группа 2 ($n = 50$)	p
Ишемическая болезнь сердца	50 (100)	11 (22)	$< 0,001$
Стенокардия напряжения	24 (48)	8 (16)	$< 0,01$
Хроническая сердечная недостаточность	47 (94)	10 (20)	$< 0,001$
1-й функциональный класс	12 (24)	2 (4)	$> 0,05$
2-й функциональный класс	32 (64)	8 (16)	$> 0,05$
3-й функциональный класс	3 (6)	0	$> 0,05$
Стентирование коронарных артерий	35 (70)	0	$< 0,001$

Таблица 2. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ГБ III стадии, n (%)**Table 2.** Risk factors for cardiovascular complications in patients with stage III hypertension, n (%)

Фактор риска	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	p
Табакокурение	19 (38)	13 (26)	0,28
Злоупотребление алкоголем	15 (30)	3 (6)	0,005
Малоподвижный образ жизни	24 (48)	35 (70)	0,04
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²)	14 (28)	12 (26)	0,82
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	15 (30)	12 (24)	0,65
Отягощенная наследственность	34 (68)	41 (82)	0,16
Не досаливали готовую пищу	8 (16)	20 (40)	0,015
Досаливали пищу после пробы	20 (40)	19 (38)	1,0
Досаливали не пробуя пищу	22 (44)	11 (22)	0,03
Переносили COVID-19	8 (16)	19 (38)	0,025
Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ)	32 (64)	20 (40)	0,028

го возраста. Обследованные имели в основном высшее образование (45 (45 %)), реже среднее (39 (39 %)) и среднее специальное (16 (16 %)), по частоте различного вида образования группы 1 и 2 не различались ($p = 0,18$).

У всех больных изучались факторы сердечно-сосудистого риска (табл. 2). Длительность ГБ у больных группы 1 составила $10,8 \pm 6,5$ года, группы 2 – $13,7 \pm 6,1$ ($p = 0,024$). По величине АД пациенты двух групп не различались и находились в пределах нормы, ЧСС у лиц группы 1 составила $66,9 \pm 9,2$, группы 2 – $70,72 \pm 8,2$ ($p = 0,036$). Пульсовое давление более 60 мм рт. ст. не зарегистрировано. Нарушение сна беспокоило одинаковое количество больных: 24 (48 %) пациентов группы 1 и 24 (48 %) человека группы 2 ($p > 0,05$), головная боль – соответственно 14 (28 %) и 35 (70 %) ($p < 0,001$), головокружение – 12 (24 %) и 33 (66 %) ($p < 0,001$), одышка – 28 (56 %) и 19 (38 %) ($p > 0,05$), нарушение засыпания – 18 (36 %) и 28 (56 %) ($p > 0,05$), раннее пробуждение – 30 (60 %) и 21 (42 %) ($p > 0,05$).

Оценка лабораторных показателей крови показала, что содержание ОХ, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, общего белка, билирубина,

калия, натрия, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в крови и СКФ у пациентов групп 1 и 2 были одинаковыми. Как видно из табл. 3, в группе 1 по отношению к группе 2 было статистически значимо больше лиц, имеющих уровень глюкозы в крови выше 5,6 ммоль/л, ЛПВП – выше 1,0 и 1,2 ммоль/л соответственно у мужчин и женщин, триглицериды выше 1,7 ммоль/л. У пациентов группы 2 чаще выявляли содержание ОХ более 4,9 ммоль/л, СКФ менее 60 мл/мин/1,72 м². Концентрация ЛПНП более 3,0 ммоль/л одинаково часто отмечалась в обеих группах. Следует отметить, что 45 (90 %) пациентов группы 1 (30 (60 %) мужчин и 15 (30 %) женщин, $p > 0,05$) и 39 (78 %) ($p > 0,05$) лиц группы 2 (20 (40 %) мужчин и 19 (38 %) женщин, $p > 0,05$) получали гиполипидемическую терапию статинами и достигали целевых значений липидов [2].

Пациенты были распределены по стадии хронической болезни почек (ХБП). В табл. 4 показано, что стадию С1 имели статистически значимо больше больных группы 1, стадия С2 выявлена одинаково часто в обеих группах, стадия С3а статистически значимо чаще диагностирована в группе 2. Стадия С3b выявлена только у лиц

Таблица 3. Факторы риска у больных ГБ III стадии, n (%)**Table 3.** Risk factors in patients with stage III hypertension, n (%)

Показатель	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	p
Содержание глюкозы более 5,6 ммоль/л	26 (52)	12 (24)	0,008
Содержание ОХ более 4,9 ммоль/л	4 (8)	19 (38)	0,001
Содержание ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	13 (26)	4 (8)	0,034
Содержание триглицеридов более 1,7 ммоль/л	16 (32)	5 (10)	0,015
СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ²	6 (12)	18 (36)	0,01
Содержание ЛПНП более 3,0 ммоль/л	4 (8)	4 (8)	0,71

Таблица 4. Распределение больных ГБ III стадии по стадиям ХБП, n (%)**Table 4.** Distribution of patients with stage III hypertension by stages of chronic kidney disease, n (%)

Стадия ХБП по СКФ	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	p
C1 (>90 мл/мин/1,73 м ²)	19 (38)	4 (8)	< 0,001
C2 (89–60 мл/мин/1,73 м ²)	24 (48)	27 (54)	0,712
C3a (59–45 мл/мин/1,73 м ²)	7 (14)	17 (34)	0,035
C3b (44–30 мл/мин/1,73 м ²)	0	2 (4)	0,475

группы 2. Больных со стадией С4 и С5 не зарегистрировано.

При оценке когнитивных функций с применением теста МоСа (табл. 5) сумма баллов в группе 2 в целом, а также у мужчин и женщин по отдельности была статистически значимо меньше, чем в группе 1, в которой в целом снижение когнитивной функции наблюдалось у 31 (62,0 %) пациента, в то время как в группе 2 – у 39 (78,0 %) больных ($p = 0,12$). Использование шкалы MMSE подтвердило, что в группе 1 в целом когнитивный статус значимо выше, чем в группе 2 (см. табл. 5). Преддементные нарушения у пациентов выявлялись одинаково часто, деменция легкой степени статистически значимо чаще отмечалась в группе 2, умеренная и тяжелая деменция обнаружена в единичных случаях только в группе 2. По данным шкалы Бека субдепрессия наблюдалась в группе 1 у 11 (22 %) пациентов, в группе 2 – у 22 (44 %) ($p = 0,034$), умеренная депрессия – соответственно у шести (12 %) и четырех (8 %, $p = 0,73$), выраженная – у одного (2 %) и трех (6 %, $p = 0,61$). Депрессия отсутствовала у 32 (64 %) пациентов группы 1 и у 21 (42 %, $p = 0,046$) – в группе 2. Диагноз энцефалопатии пациентам не был установлен.

При оценке корреляционных взаимосвязей у больных группы 1 обнаружена положительная связь КН с длительностью ГБ ($r = 0,3$, $p < 0,05$), возрастом ($r = 0,32$, $p < 0,05$), образо-

ванием ($r = 0,29$, $p < 0,05$), уровнем глюкозы ($r = 0,33$, $p < 0,05$) и отрицательная – с содержанием креатинина ($r = -0,37$, $p < 0,05$). У больных группы 2 выявлена прямая корреляционная связь КН с длительностью ГБ ($r = 0,3$, $p < 0,05$), образованием ($r = 0,32$, $p < 0,05$), перенесенной ковидной инфекцией ($r = 0,4$, $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,3$, $p < 0,05$), САД ($r = -0,3$, $p < 0,05$), отрицательная – с содержанием триглицеридов ($r = -0,3$, $p < 0,05$) и билирубина ($r = -0,59$, $p < 0,05$). По данным шкалы Бека отрицательная корреляционная связь наблюдалась между выраженностью депрессии и уровнем ОХ в группе 1 ($r = -0,36$, $p < 0,05$), между выраженностью депрессии и уровнем СКФ в группе 2 ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что в группе 1 преобладали мужчины, в большей части пациенты имели высшее и среднее образование, чаще употребляли алкоголь, досаливали пищу не пробуя, у них чаще выявляли гипертрофию левого желудочка, ХБП С1 стадии, среди них было больше лиц с повышенным уровнем глюкозы и триглицеридов в крови. В группе 2 пациенты с ОНМК были старше, у них чаще отмечались COVID-19, малоподвижный образ жизни, недосаливание пищи, увеличение ЧСС, головная боль, головокружение, повыше-

Таблица 5. Показатели когнитивного статуса больных ГБ III стадии по шкале МоСа и MMSE, n (%)**Table 5.** Indicators of the cognitive status of patients with stage III hypertension on the Moca scale, n (%)

Показатель	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)	p
Шкала МоСа			
Когнитивный статус, баллы	24,68 ± 0,4	21,24 ± 0,6	< 0,0001
Мужчины	24,74 ± 0,5	21 ± 0,83	< 0,001
Женщины	24,53 ± 0,6	21,48 ± 0,93	0,015
Шкала MMSE			
Когнитивный статус, баллы	27,3 ± 0,34	24,46 ± 0,43	< 0,0001
Преддеменция, n (%)	21 (48,0)	22 (44,0)	1,000
Легкая	2 (4,0)	17 (34,0)	< 0,001
Умеренная	0	4 (8,0)	0,126
Тяжелая	0	1 (2,0)	1,000

ние содержания ОХ, уменьшение СКФ, чаще выявляли ХБП С3а стадии. Давность перенесенного ОНМК у пациентов группы 2 была больше, чем ПИКС в группе 1, что может свидетельствовать о кризовом течении ГБ и отсутствии контроля за АД больными группы 2 в самом начале заболевания.

Наши данные подтверждают, что низкий уровень образования является фактором риска развития КН и после ПИКС, и после ОНМК. По данным Е.В. Осипова и соавт., частота встречаемости КН у больных артериальной гипертензией III стадии составляет в среднем 88,2 % [10]. У наших пациентов, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, КН выявлялись у 62 %, несколько чаще – у 78 % больных, перенесших инсульт. Преддеменция у лиц обеих групп отмечалась одинаково часто, что можно охарактеризовать как следствие ГБ. Субдепрессия чаще наблюдалась у пациентов группы 2. Можно полагать, что на появление КН и психоэмоциональных изменений у пациентов с ГБ влияют не только факторы риска, но и ассоциированные с ней состояния.

О.Д. Остроумова и соавт. приводят данные исследований о связи низкого уровня образования с более выраженными КН [4]. В нашей работе в обеих группах обнаружена статистически значимая положительная взаимосвязь КН с длительностью ГБ и образованием. В случаях с ГБ можно предположить прогрессирование атеросклероза, ухудшение микроциркуляции и кровоснабжения головного мозга в целом. При наличии положительной корреляционной взаимосвязи КН с образованием пациентов отмечается, что с повышением образования увеличиваются нарушения когнитивной функции как в группе 1, так и в группе 2 пациентов, но наиболее выражено – в группе 2. Далее положительная корреляционная взаимосвязь КН различается, в группе 1 наблюдается корреляция с уровнем глюкозы в крови, в группе 2 – с перенесенным COVID-19 и САД и ИМТ.

Следует отметить, что повышение уровня глюкозы в крови приводит к нарушению ее обмена в головном мозге, когнитивным и психоэмоциональным нарушениям [10, 11]; чем больше в крови глюкозы, тем меньше оксида азота и больше эндотелина в сосудах, при этом расслабление сосудов длительно не наступает, ухудшаются метаболизм и оксигенация всех тканей организма, сосуды повреждаются и повышается риск развития инсульта, инфаркта. Гипергликемия способствует атерогенезу, происходит гликирование белков сосудистой стенки, активируется тромбообразование, что еще больше нарушает микроциркуляцию в системах органов. Это процесс

длительный и постепенный, но он неуклонно приводит к осложнениям при ГБ, на что указывает перенесенный ПИКС и связь КН с уровнем глюкозы в группе 1.

Наличие у больных группы 1 отрицательной корреляционной связи между КН и содержанием креатинина и положительной между КН и уровнем триглицеридов и билирубина в группе 2 свидетельствует о том, что с увеличением концентрации в крови креатинина и билирубина, которые являются по сути нейротоксинами, наблюдается повреждение головного мозга с нарушением когнитивных функций [11, 12].

Психоэмоциональные нарушения, выраженные депрессией, показали ее взаимосвязь с содержанием ОХ у пациентов группы 1 и СКФ в группе 2. Холестерин в высоких концентрациях нарушает метаболизм мозговой ткани, что связано с атеросклерозом сосудов. Также он участвует в выработке серотонина, от которого зависит настроение и положительные эмоции; чем меньше холестерина, тем хуже функционирует серотониновая система и сильнее у пациентов проявляются депрессия и тревожные состояния. В группе 1 все пациенты получали статины, вероятно, у них наблюдалось снижение содержания ОХ и отсюда его положительная ассоциация с депрессией, кроме того, низкий уровень холестерина ассоциирован с ухудшением памяти и повышенным риском деменции. Воспалительная реакция при развитии и прогрессировании атеросклероза с повышением ОХ может также приводить к депрессии. Связь депрессии со СКФ в группе 2 отражает негативное влияние прогрессирующей ХБП у пациентов с ГБ, перенесших ОНМК.

Таким образом, при сравнении результатов исследования получены статистически значимые различия между пациентами групп 1 и 2 по наличию факторов риска и показателей КН и ЭВР. Можно утверждать, что наличие инсульта в анамнезе увеличивает риск развития более выраженных эмоционально-волевых и когнитивных расстройств.

Заключение

КН и ЭВР у больных ГБ с ОНМК более выражены, чем при сочетании ГБ с ПИКС, в первом случае они проявляются чаще легкой деменцией с прогрессированием в единичных случаях до умеренной и тяжелой степени и субдепрессией. Преддементное состояние отмечается одинаково часто в обеих группах. У пациентов с ГБ и ПИКС прослеживается положительная взаимосвязь КН с возрастом, образованием, уровнем глюкозы в крови и отрицательная – с содержанием креати-

нина, в то время как у лиц с ГБ и перенесенным ОНМК – положительная связь с длительностью ГБ, образованием, COVID-19 в анамнезе, САД, ИМТ и отрицательная – с концентрацией триглицеридов и билирубина. Выявлено наличие положительной корреляции между депрессией и уровнем ОХ в группе 1, между депрессией и СКФ в группе 2.

Список литературы

1. Исмаилова М.А., Афанасьева А.Д., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы в России и в мире. Обзор литературы. Ч. II. *Артериал. гипертензия*. 2024;30(4):342–353. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2447
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Систем. гипертензии*. 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
3. Edwards N.C., Ferro C.J., Townend J.N. Heart disease and stroke statistics 2023 update from the American Heart Association-implications for nephrology. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2024;39(3):387–394. doi: 10.1093/ndt/gfad194
4. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Артериальная гипертония, когнитивные нарушения и деменция: взгляд кардиолога. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2018;118(9):117–125. doi: 10.17116/jnevro2018118091117
5. Бойцов С.А., Самородская И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2022;122(7):7–13. doi: 10.17116/jnevro20221220717
6. López-Vázquez M.A., Varela-Montes J., Serrano-Corral M.L., Junco-Muñoz M.L., Olvera-Cortés M.E. Pressure control and treatment interact in the deterioration of incidental visuospatial memory in hypertensive patients. *Arch. Cardiol. Mex*. 2024;94(1):25–32. doi: 10.24875/ACM.22000290
7. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., ... Мосейчук К.А. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–466. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
8. Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией. *Рос. мед. ж.* 2020;(6):40–44.
9. Liu Z., Zaid M., Hisamatsu T., Tanaka S., Fujiyoshi A., Miyagawa N., Ito T., Kadota A., Tooyama I., Miura K., Ueshima H. Elevated fasting blood glucose levels are associated with lower cognitive function, with a threshold in non-diabetic individuals: a population-based study. *J. Epidemiol.* 2020;30(3):121–127. doi: 10.2188/jea.JE20180193
10. Осипов Е.В., Гельпей М.А., Батюшин М.М., Саркисян С.С., Ануфриев И.И. Изучение выраженности когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2015;8(2):254–258.
11. Xiao Y., Devakumar V., Xu L., Liu L., Mo H., Hong X. Elevated serum creatinine levels and risk of cognitive impairment in older adults with diabetes: a NHANES study from 2011–2014. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1149084. doi: 10.3389/fendo.2023.1149084
12. Pranty A.I., Shumka S., Adjaye J. Bilirubin-induced neurological damage: current and emerging iPSC-derived brain organoid models. *Cells*. 2022;11(17):2647. doi: 10.3390/cells11172647
13. Kwon M., Lee M., Kim E.H., Choi D.W., Jung E., Kim K.Y., Jung I., Ha J. Risk of depression and anxiety disorders according to long-term glycaemic variability. *J. Affect. Disord.* 2023;343:50–58. doi: 10.1016/j.jad.2023.09.017

References

1. Ismailova M.A., Afanasyeva A.D., Garbuzova E.V., Ragino Yu.I. Arterial hypertension: the current state of affairs in Russia and in the world. Review. P. II. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(4):342–353. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2447
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [guidelines]. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2024-2447
3. Edwards N.C., Ferro C.J., Townend J.N. Heart disease and stroke statistics 2023 update from the American Heart Association-implications for nephrology. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2024;39(3):387–394. doi: 10.1093/ndt/gfad194
4. Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S. Arterial hypertension, cognitive disorders and dementia: a view of a cardiologist. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9):117–125. [In Russian] doi: 10.17116/jnevro2018118091117
5. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Cardiovascular disease and cognitive impairment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):7–13. [In Russian] doi: 10.17116/jnevro20221220717
6. López-Vázquez M.A., Varela-Montes J., Serrano-Corral M.L., Junco-Muñoz M.L., Olvera-Cortés M.E. Pressure control and treatment interact in the deterioration of incidental visuospatial memory in hypertensive patients. *Arch. Cardiol. Mex*. 2024;94(1):25–32. doi: 10.24875/ACM.22000290

7. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Tarasov V.I., Redko A.N., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., ... Moseichuk K.A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
8. Ostroumova O.D. Cognitive dysfunction in middle-aged patients with arterial hypertension. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2020;(6):40–44. [In Russian].
9. Liu Z., Zaid M., Hisamatsu T., Tanaka S., Fujiyoshi A., Miyagawa N., Ito T., Kadota A., Tooyama I., Miura K., Ueshima H. Elevated fasting blood glucose levels are associated with lower cognitive function, with a threshold in non-diabetic individuals: a population-based study. *J. Epidemiol.* 2020;30(3):121–127. doi: 10.2188/jea.JE20180193
10. Osipov E.V., Gel'pej M.A., Batyushin M.M., Sarkisyan S.S., Anufriev I.I. Study of cognitive disorders in patients with arterial hypertension. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2015;8(2):254–258. [In Russian].
11. Xiao Y., Devakumar V., Xu L., Liu L., Mo H., Hong X. Elevated serum creatinine levels and risk of cognitive impairment in older adults with diabetes: a NHANES study from 2011–2014. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1149084. doi: 10.3389/fendo.2023.1149084
12. Pranty A.I., Shumka S., Adjaye J. Bilirubin-induced neurological damage: current and emerging iPSC-derived brain organoid models. *Cells*. 2022;11(17):2647. doi: 10.3390/cells11172647
13. Kwon M., Lee M., Kim E.H., Choi D.W., Jung E., Kim K.Y., Jung I., Ha J. Risk of depression and anxiety disorders according to long-term glyce-mic variability. *J. Affect. Disord.* 2023;343:50–58. doi: 10.1016/j.jad.2023.09.017

Сведения об авторах:

Поселюгина Ольга Борисовна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-9868, e-mail: poselubina@mail.ru
Зенин Тимофей Тимофеевич, ORCID: 0009-0006-1735-5491, e-mail: timofeizenin97@mail.ru
Коричкина Любовь Никитична, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7750-9521, e-mail: lnkor@yandex.ru
Максимова Наталья Евгеньевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9109-6826, e-mail: maximovanata@mail.ru

Information about the authors:

Olga B. Poselyugina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-9868, e-mail: poselubina@mail.ru
Timofey T. Zenin, ORCID: 0009-0006-1735-5491, e-mail: timofeizenin97@mail.ru
Lyubov N. Korichkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7750-9521, e-mail: lnkor@yandex.ru
Natalia E. Maksimova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9109-6826, e-mail: maximovanata@mail.ru

Поступила в редакцию 21.03.2025
После доработки 17.04.2025
После повторной доработки 14.07.2025
Принята к публикации 14.07.2025

Received 21.03.2025
Revision received 17.04.2025
Second revision received 14.07.2025
Accepted 14.07.2025

Изменение гемокоагуляции и процессов пероксидации у пациентов с болезнями системы кровообращения

И.В. Ральченко¹, О.А. Пузикова¹, Е.Н. Булашева^{1,2}, Е.С. Ральченко³, А.Д. Шалабодов¹

¹ Тюменский государственный университет

625003, г. Тюмень, ул. Володарского, 6

² Областная клиническая больница № 2

625039, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 75

³ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»

625041, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32

Резюме

О роли свободнорадикального окисления в гомеостазе и развитии многих заболеваний имеется достаточно много свидетельств. Особый интерес представляют патологические состояния, которые сопровождаются одновременно активацией процессов свободнорадикального окисления и гемокоагуляции, что приводит к формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Болезни системы кровообращения, ставшие одной из наиболее распространенных причин смертности во всем мире, сопровождаются активацией системы гемостаза, внутрисосудистого свертывания крови и свободнорадикального окисления. Цель исследования – изучение спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции цельной крови и показателей гемокоагуляции у пациентов с болезнями системы кровообращения. **Материал и методы.** Показатели свободнорадикального окисления (максимум интенсивности хемилюминесценции, константу спада интенсивности хемилюминесценции и светосумму свечения) определяли на биохемилюминометре БХЛМ 3606М. Стационарную концентрацию свободных радикалов определяли по формуле Бугера – Ламберта – Бера. Константу скорости перехода свободных радикалов в возбужденное состояние, сопровождающееся эмиссией света (k_2) вычисляли по формуле Ю.А. Владимирова в собственной модификации. Значения параметров тромбоцитарного гемостаза определяли прямым импедансным измерением на анализаторе Sysmex XN-550, показателей коагулограммы – с помощью анализатора Sysmex CA-1500. **Результаты.** У пациентов с болезнями системы кровообращения наблюдаются повышение доли крупных тромбоцитов (в 1,16 раза, $p = 0,05$) и снижение (в 1,22 раза, $p = 0,04$) протромбина по Квику относительно показателей контрольной группы, выявлено увеличение максимума интенсивности хемилюминесценции (в 1,23 раза, $p = 0,05$). Стационарная концентрация свободных радикалов составляет $1,074 \cdot 10^{-6}$ моль/дм³, константа $k_2 = 3,068 \cdot 10^6$ (моль/дм³)⁻¹·с⁻¹. **Заключение.** У больных с нарушениями системы кровообращения наблюдается интенсификация процессов перекисного окисления липидов и активация процессов гемокоагуляции, о чем свидетельствует увеличение максимума интенсивности спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции крови, доли крупных тромбоцитов и уменьшение протромбина по Квику. Значение константы скорости перехода свободных радикалов в возбужденное состояние, сопровождающееся эмиссией света (k_2), в крови пациентов составляет $3,068 \cdot 10^6$ (моль/дм³)⁻¹·с⁻¹.

Ключевые слова: свободные радикалы, хемилюминесценция, болезни системы кровообращения, гемостаз, тромбоциты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Пузикова О.А., e-mail: olga.puzikova1997@yandex.ru

Для цитирования. Ральченко И.В., Пузикова О.А., Булашева Е.Н., Ральченко Е.С., Шалабодов А.Д. Изменение гемокоагуляции и процессов пероксидации у пациентов с болезнями системы кровообращения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):227–234. doi: 10.18699/SSMJ20250424

Change of hemocoagulation and peroxidation processes in patients with circulatory system diseases

I.V. Ralchenko¹, O.A. Puzikova¹, E.N. Bulasheva^{1,2}, E.S. Ralchenko³, A.D. Shalabodov¹

¹ University of Tyumen

625003, Tyumen, Volodarskogo st., 6

² Regional Clinical Hospital No. 2

625039, Tyumen, Melnikayte st., 75

³ Clinical Medical Center "Medical City"

625041, Tyumen, Barnaulskaya st., 32

Abstract

There is a lot of evidence about the role of free radical oxidation in homeostasis and in the development of many diseases. Of particular interest are pathological conditions that are accompanied by both activation of free radical oxidation processes and hemocoagulation, which leads to the development of disseminated intravascular coagulation syndrome. Diseases of the circulatory system have become one of the most common causes of death worldwide, which are accompanied by activation of the hemostasis system, intravascular coagulation and free radical oxidation. Aim of our study was to investigate spontaneous luminol-dependent chemiluminescence of whole blood and hemocoagulation parameters in patients with diseases of the circulatory system. **Material and methods.** Free radical oxidation parameters (chemiluminescence intensity maximum, chemiluminescence intensity decay constant, and luminescence light sum) were determined using a BCLM 3606M biochemiluminometer. Free radical steady state concentration was determined using the Bouguer – Lambert – Beer formula. The rate constant for the transition of free radicals to an excited state, accompanied by the emission of light (k_2), was calculated using Yu.A. Vladimirov's equation in own modification. Platelet hemostasis parameter values were determined by direct impedance measurement using a Sysmex XN-550 analyzer, coagulogram parameter – using a Sysmex CA-1500 analyzer. **Results.** In patients with circulatory system diseases, an increase in the large platelets proportion (by 1.16 times, $p = 0.05$) and a decrease in the prothrombin according to Quick (by 1.22 times, $p = 0.04$) relative to the control group parameters are observed, an increase in the chemiluminescence intensity maximum (by 1.23 times, $p = 0.05$) is revealed. The steady state concentration of free radicals is $1.074 \cdot 10^{-6}$ mol/dm³, the reaction rate constant is $3.068 \cdot 10^6$ (mol/dm³)⁻¹·s⁻¹. **Conclusions.** In patients with circulatory disorders, intensification of lipid peroxidation processes and activation of hemocoagulation processes are observed, as evidenced by an increase in the maximum intensity of blood spontaneous luminol-dependent chemiluminescence, the large platelets proportion and a decrease in prothrombin according to Quick. The value of the rate constant for the transition of free radicals to an excited state, accompanied by the emission of light (k_2), in the blood of patients is $3.068 \cdot 10^6$ (mol/dm³)⁻¹·s⁻¹.

Key words: free radicals, chemiluminescence, cardiovascular diseases, hemostasis, platelets.

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

Correspondence author. Puzikova O.A., e-mail: olga.puzikova1997@yandex.ru

Citation. Ralchenko I.V., Puzikova O.A., Bulasheva E.N., Ralchenko E.S., Shalabodov A.D. Change of hemocoagulation and peroxidation processes in patients with circulatory system diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):227–234. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250424

Введение

О роли свободнорадикального окисления в гомеостазе и в развитии многих заболеваний имеется достаточно много свидетельств. Особый интерес представляют патологические состояния, которые сопровождаются одновременно активацией процессов свободнорадикального окисления и гемокоагуляции, что приводит к формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-

синдрома). Болезни системы кровообращения стали одной из наиболее распространенных причин смертности во всем мире и представляют серьезную угрозу здоровью человека [1]. При таких патологиях происходит активация системы гемостаза, в частности внутрисосудистого свертывания крови, и свободнорадикального окисления [2–4].

Одной из проблем лечения и профилактики нарушений системы кровообращения является нехватка методов диагностики и коррекции окис-

лительного стресса, в частности перекисного окисления липидов. Его можно выявить с помощью методов обнаружения свободных радикалов [5–7]. Ранее проведено исследование перекисного окисления липидов при артериальной гипертензии и стрессе на лабораторных животных, а также оценка окислительного стресса у пациентов с церебральным атеросклерозом с помощью хемилюминесценции (ХЛ) [8, 9]. Кроме того, существует метод определения активности ксантиноксидазы с помощью ХЛ анализа, которая является маркером артериальной гипертензии [10, 11]. Однако изучение параметров кинетики при болезнях системы кровообращения в целом еще не проводилось.

Целью нашей работы явилось изучение спонтанной люминол-зависимой ХЛ цельной крови и показателей гемокоагуляции у пациентов с болезнями системы кровообращения.

Материал и методы

Исследование проводили на базе клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» (г. Тюмень) и на базе лаборатории биологической химии и физики кафедры анатомии и физиологии человека и животных Тюменского государственного университета. В исследовании (серии наблюдений) приняло участие 30 здоровых доноров (11 мужчин, 19 женщин, возраст 54 ± 21 год) и 32 пациента с болезнями системы кровообращения (21 мужчина, 11 женщин, возраст 66 ± 16 лет) – лица, проходившие плановый медицинский осмотр, и пациенты ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» соответственно. Критерием включения в группу здоровых доноров являлось отсутствие установленного диагноза и беременности, а также возраст не меньше 18 лет. В качестве пациентов с болезнями системы кровообращения исследовались больные, которые поступали по основному заболеванию в период обострения. В их анамнезе прослеживались следующие заболевания: инсульт, последствие инфаркта мозга, инсульт, не уточненный как кровоизлияние/инфаркт, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда неуточненный, инсульт/инфаркт, гипертоническая болезнь с поражением сердца, закупорка и стеноз множественных церебральных артерий. Согласно МКБ 11-го пересмотра (2019), эти патологии входят в группу болезней системы кровообращения, поэтому для исследования мы объединили пациентов в одну группу, ее численность составила 32 человека. При проведении исследования соблюдались этические принципы, изложенные в Хель-

синкской декларации: участие в мероприятии и обработку персональных данных осуществляли только при наличии добровольного согласия от всех обследуемых лиц и при соблюдении законодательства Российской Федерации, включая Федеральный закон от 27.07.2006 «О персональных данных» № 152-ФЗ, а также Федеральный закон от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ и Конституцию РФ. Данное исследование утверждено на заседании комиссии по биомедицинской этике Тюменского государственного университета.

Кровь отбирали в пробирки с 3,8%-м раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, объем пробы цельной крови составлял 1–2 см³. Готовили 0,03%-й раствор люминола («Диа-М», Россия) в 0,9%-м растворе NaCl («Солофарм», Россия), отбирали 2 см³ в качестве контроля для измерения фонового свечения, постоянно присутствующего в окружающей среде, для каждой опытной пробы в 2 см³ раствора люминола добавляли 75 мм³ цельной крови [12].

Измерение проводили на биохемилюминесцентном анализаторе БХЛМ 3606М (СКТБ «Наука» СО РАН, Россия). Измеряли следующие параметры ХЛ: скорость выхода на максимум (L_{tg} , отн. ед./с), максимум интенсивности ХЛ цельной крови (I_{max} , отн. ед.), максимум интенсивности ХЛ эталонного раствора (I_0 , отн. ед.), время выхода на максимум (T_{max} , с), константу спада интенсивности ХЛ (R_{tg}) и светосумму ХЛ (S_{qur} , отн. ед.·с) [13]. Значения параметров ХЛ измеряли при температуре 36,6 °С за 10 минут [12].

Концентрацию свободных радикалов ($[R]$) вычисляли по формуле, которая соответствует закону Бугера – Ламберта – Бера:

$$[R] = \frac{\ln \left(\frac{\bar{I}}{\bar{I}_0} \right)}{\frac{-\varepsilon}{0,4343} \times l},$$

где $[R]$ – концентрация свободных радикалов, моль/дм³; $\bar{I}_0$ – среднее арифметическое значение интенсивности ХЛ эталонного раствора, отн. ед.; $\bar{I}$ – среднее арифметическое значение интенсивности ХЛ цельной крови, отн. ед.; ε – коэффициент молярного поглощения цельной крови, который равен среднему арифметическому значению максимума интенсивности ХЛ цельной крови; l – диаметр кюветы, который равен 1 см.

Значение константы скорости перехода свободных радикалов в возбужденное состояние, сопровождающееся эмиссией света (k_2 , (моль/дм³)⁻¹ с⁻¹), определяли с помощью формулы Ю.А. Владимирова и соавт. [14]: $I_{CL} = K \times k_2 \times [R]$, где I_{CL} – интенсивность ХЛ, отн. ед.; K – коэффи-

циент, характеризующий чувствительность биохемилюминиметра БХЛМ 3606М к излучению [14]. Допустив, что $I_{CL} = I_{max}$, а $I_{max} = K \times L \text{ tg}$ [12], получали, что $k_2 = L \text{ tg}/[R]$.

Количество тромбоцитов и другие тромбоцитарные параметры определяли с помощью анализатора XN-550 (Sysmex, Япония) прямым импедансным методом с гидродинамическим фокусированием, параметры коагулограммы – с использованием анализатора СА-1500 (Sysmex). Активированное частичное тромбопластиновое время определяли следующим образом: сначала кровь отбирали в пластиковую пробирку на 3,8 % (0,11 моль/дм³) цитрата натрия в соотношении 9:1 или в вакуумные системы для взятия крови на 3,2 % (0,11 моль/дм³) цитрата натрия, затем (как можно скорее после взятия крови) центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин (1200 g), и плазму немедленно переносили в пластиковую пробирку. Для анализов достаточно было 1,0 мл бедной тромбоцитами плазмы. Время хранения при комнатной температуре было не более 4 ч, при 2–8 °С – не более 8 ч. Допускалось однократное замораживание плазмы при температуре –20 °С. Использовали рабочий раствор лиофильно высушенного реагента на основе соевых фосфолипидов и активатора – эллаговой кислоты [14]. При определении протромбинового времени бедную тромбоцитами плазму получали аналогичным образом. Время хранения образцов плазмы при комнатной температуре было не более 4 ч, не допускалось хранение образцов при +2–8 °С до проведения анализа в связи с возможностью холодной активации фактора VII. Допускалось однократное замораживание плазмы при температуре –20 °С. Использовали ренампластин (тромбопластин-кальциевый реагент, водорастворимый, полученный из мозга кроликов и аттестованный по Международному индексу чувствительности) [15].

Экспериментальный материал обрабатывали с помощью программ Excel 2013 (Microsoft, США) и Statistica 6.1 (StatSoft, США). Оценивали средние арифметические значения параметров ХЛ (М), а также их стандартные отклонения (SD). Нормальность распределения выборки определяли следующим образом: выдвигали нулевую (H_{01} – распределение выборки подчиняется нормальному типу) и альтернативную гипотезу (H_{a1} – распределение выборки не подчиняется нормальному типу), затем определяли значения вероятности по критериям Колмогорова – Смирнова, Лилиефорса и Шапиро – Уилка. Если хотя бы одна из вероятностей была меньше 0,05, принимали гипотезу H_{a1} , в противном случае – гипотезу H_{01} . Затем выдвигали следующие нулевую (H_{0II} – между значениями параметров у здоровых доноров и у пациентов с болезнями системы кровообращения нет статистически значимой разницы) и альтернативную гипотезу (H_{aII} – между значениями параметров ХЛ у здоровых доноров и у пациентов с болезнями системы кровообращения статистически значимая разница есть). Если распределение двух выборок (контрольной и опытной) соответствовало нормальному типу, то для определения значения уровня значимости (p) использовали критерий Стьюдента, в противном случае – критерий Манна – Уитни. Если значение p было меньше 0,05, принимали гипотезу H_{aII} , если больше 0,05 – гипотезу H_{0II} .

Результаты и их обсуждение

Значения параметров спонтанной люминол-зависимой ХЛ указаны в табл. 1. Установлено, что у пациентов с болезнями системы кровообращения значение I_{max} в 1,23 раза больше, чем у здоровых доноров. Применяв формулу Бугера – Ламберта – Бера, определили, что стационарная концентрация свободных радикалов в крови пациентов составляет $1,074 \times 10^{-6}$ моль/дм³.

Таблица 1. Значения параметров спонтанной люминол-зависимой ХЛ цельной крови здоровых доноров и пациентов с болезнями системы кровообращения

Table 1. The values of parameters of spontaneous luminol-dependent chemiluminescence of whole blood in healthy donors and in patients with circulatory system diseases

Параметр ХЛ	Здоровые доноры	Пациенты с болезнями системы кровообращения	p
$L \text{ tg}$, отн. ед./с	$3,440 \pm 2,894$	$3,296 \pm 2,940$	0,41
I_{max} , отн. ед.	5095 ± 999	6282 ± 3209	0,05
I_0 , отн. ед.	4596 ± 1235	6382 ± 3286	0,89
T_{max} , с	312 ± 200	296 ± 200	0,75
$R \text{ tg}$, отн. ед./с	$-3,494 \pm 3,337$	$-2,226 \pm 2,165$	0,12
S_{qur} , отн. ед. $\times$ с	2517621 ± 722826	2381424 ± 367312	0,22

Согласно формуле Ю.А. Владимирова в нашей модификации, константа скорости перехода свободных радикалов в возбужденное состояние, сопровождающееся эмиссией света (k_2), в цельной крови у людей с болезнями системы кровообращения составляет $3,068 \cdot 10^6$ (моль/дм³)⁻¹·с⁻¹. По нашим данным установлено (см. табл. 1), что при болезнях системы кровообращения в крови увеличивается $I_{\max}$, что, как мы полагаем, может быть связано с усилением перекисного окисления липидов. М.В. Дурова и соавт. установили, что при ишемическом инсульте наблюдается интенсификация процессов липопероксидации в тромбоцитах [16]. Значение константы скорости k_2 близко значению теоретической константы взаимодействия пероксида водорода с глутатионпероксидазой-4 и протонами, которое составляет $3,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \times \text{с}^{-1}$ [17, 18]. Это может быть связано с тем, что избыток пероксида водорода (H₂O₂) вызывает ишемически-реперфузионное повреждение сердца. D.R. Janero et al. выяснили, что окислительный стресс, вызванный 0,1–50 мкМ H₂O₂, вызывает потерю высокоэнергетических фосфатов, в частности АТФ, который играет ключевую роль в сокращении сердечной мышцы [19]. Следует также отметить, что при болезнях системы кровообращения в крови усиливаются реакции перекисного окисления липидов мембран форменных элементов крови, в частности тромбоцитарных [4], которые также можно обнаружить с помощью ХЛ [20].

Анализ параметров тромбоцитарного гемостаза показал, что у пациентов с болезнями системы кровообращения доля крупных тромбоци-

тов в 1,16 раза больше, чем у здоровых доноров (табл. 2). Ранее нами установлено, что увеличение данного показателя свидетельствует о наклонности человека к ДВС-синдрому [21]. Также обнаружено, что нарушения системы кровообращения сопровождаются уменьшением в 1,22 раза протромбина по Квику (см. табл. 2). У пациентов с болезнями системы кровообращения значения показателя находятся на нижней границе референсных значений, поэтому у данной группы людей повышен риск возникновения кровотечений [15]. Данные Г.Х. Мирсаевой и соавт. отличаются от наших: нет статистически значимой разницы между протромбином по Квику у здоровых доноров и у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [22].

Заключение

Установлено, что болезни системы кровообращения сопровождаются интенсификацией свободнорадикального окисления в крови и активацией тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, о чем свидетельствуют статистически значимое относительно здоровых доноров увеличение значения $I_{\max}$ и доли крупных тромбоцитов и уменьшение протромбина по Квику. Рассогласование показателей гемокоагуляции говорит о наклонности к ДВС-синдрому, т.е. система гемокоагуляции работает в напряжении. Впервые определена константа скорости перехода свободных радикалов в возбужденное состояние, сопровождающееся эмиссией света (k_2) у людей с болезнями системы кровообращения, которая составила $3,109 \cdot 10^6$ (моль/дм³)⁻¹·с⁻¹.

Таблица 2. Значения параметров тромбоцитарного гемостаза и коагулограммы у здоровых доноров и у пациентов с болезнями системы кровообращения

Table 2. The values of parameters of platelet hemostasis and of coagulogram in healthy donors and in patients with cardiovascular system diseases

Показатель	Здоровые доноры	Пациенты с болезнями системы кровообращения	<i>p</i>
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /дм ³	233,0 ± 12,16	206,0 ± 12,17	0,13
Тромбоцит, %	0,224 ± 0,01	0,208 ± 0,01	0,37
Коэффициент вариации тромбоцитов по объему, %	11,97 ± 0,40	13,06 ± 0,50	0,14
Средний объем тромбоцита, дм ³ × 10 ⁻¹⁵	9,69 ± 0,15	10,06 ± 0,21	0,19
Доля крупных тромбоцитов, %	24,88 ± 0,81	28,78 ± 1,47	0,05
Протромбиновое время, с	13,21 ± 0,19	14,41 ± 0,73	0,55
Концентрация фибриногена, г/дм ³	3,76 ± 0,24	4,07 ± 0,29	0,67
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	27,0 ± 0,85	28,27 ± 1,86	0,42
Протромбин по Квику, %	87,11 ± 2,57	71,28 ± 3,83	0,04
Международное нормализованное отношение	1,14 ± 0,07	1,25 ± 0,08	0,31

Список литературы

1. Fang W., Xie S., Deng W. Ferroptosis mechanisms and regulations in cardiovascular diseases in the past, present, and future. *Cell Biol. Toxicol.* 2024;40(1):17. doi: 10.1007/s10565-024-09853-w
2. Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Бутин Е.В., Цыдыпова А.Э. Нарушение гемостаза в патогенезе ишемического инсульта. *Забайк. мед. вестн.* 2024;(3):112–119. doi: 10.52485/19986173_2024_3_112
3. Тюшнякова О.П., Ральченко И.В., Бородин Н.Ю., Шмидт С.С., Сагитова А.С., Муравьев С.А. О параметрах и показателях плазмы крови пациентов, проходящих курс разгрузочно-диетической терапии. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2023;(11):40–45. doi: 10.17513/mjpr-fi.13591
4. Дурова М.В., Рейхерт Л.И., Кичерова О.А. Изменения перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта. *Мед. наука и образ. Урала.* 2017;18(1):37–40.
5. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биол. химии.* 2009;49:341–388.
6. Созарукова М.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии. *Вестн. РГМУ.* 2016;(1):61–67.
7. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии. *Вестн. соврем. клин. мед.* 2022;15(1):107–117. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117
8. Бричагина А.С., Долгих М.И., Колесникова Л.Р., Натяганова Л.В. Метод хемилюминесценции в изучении процессов липопероксидации при артериальной гипертензии и стрессе. *Acta Biomed. Sci.* 2019;4(1):133–137. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.20
9. Воробьева О.В., Никулина К.В., Фатеева В.В. Соотношение окислительного стресса и умеренных когнитивных нарушений у пациентов с церебральным атеросклерозом: результаты проспективного когортного исследования. *Эффектив. фармакотерапия.* 2022;(18):12–19. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-12-18
10. Caliceti C., Calabria D., Roda A. A new sensitive and quantitative chemiluminescent assay to monitor intracellular xanthine oxidase activity for rapid screening of inhibitors in living endothelial cells. *Anal. Bioanal. Chem.* 2016;408(30):8755–8760. doi: 10.1007/s00216-016-9763-x
11. Ali N., Taher A., Islam N., Sarna N. Z., Islam F. Evaluation of the relationship between xanthine oxidase activity and metabolic syndrome in a population group in Bangladesh. *Sci. Rep.* 2024;14(1):20380. doi: 10.1038/s41598-024-71733-4
12. Пузикова О.А., Ральченко И.В. Определение свободнорадикальных реакций в цельной крови крыс Wistar при стресс-индуцированной физической нагрузке. *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* 2022;25(1):50–54. doi: 10.29296/25877313-2022-01-08
13. Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дробышева А.С. Особенности метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией. *Пульмонология.* 2019;29(2):167–174. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-167-174
14. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Измайллов Д.Ю. Кинетическая хемилюминесценция как метод изучения реакций свободных радикалов. *Биофизика.* 2011;56(6):1081–1090.
15. Козлов А.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Кишинец Р.С., Бабенко С.В., Тихомирова К.В. Работа на автоматических коагулометрах Sysmex серии СА-1500 с использованием реагентов торговой марки «Ренам». Методическое руководство. Режим доступа: clck.ru/3N6P85
16. Дурова М.В., Рейхерт Л.И., Сурженко А.А. Особенности изменений перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта. *Тюмен. мед. ж.* 2016;18(2):45–49.
17. Antunes F., Salvador A., Marinho H.S., Alves R., Pinto R.E. Lipid peroxidation in mitochondrial inner membranes. I. An integrative kinetic model. *Free Radic. Biol. Med.* 1996;21(7):917–943. doi: 10.1016/s0891-5849(96)00185-2
18. Pawluk H., Tafelska-Kaczmarek A., Soposka M., Porzych M., Modrzejewska M., Pawluk M., Kurhaluk N., Tkaczenko H., Kołodziejska R. The influence of oxidative stress markers in patients with ischemic stroke. *Biomolecules.* 2024;14(9):1130. doi: 10.3390/biom14091130
19. Janero D.R., Hreniuk D., Sharif H.M. Hydrogen peroxide-induced oxidative stress to the mammalian heart-muscle cell (cardiomyocyte): nonperoxidative purine and pyrimidine nucleotide depletion. *J. Cell. Physiol.* 1993;155(3):494-504. doi: 10.1002/jcp.1041550308
20. Пузикова О.А., Борисенков Н.С., Ральченко И.В. Исследование спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции крови у пациентов с болезнями органов пищеварения. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация.* 2025;(1(21)):5-10. doi: 10.51620/2687-1521-2025-1-21-5-10
21. Ральченко И.В., Шалабодов А.Д., Ральченко Е.С., Пузикова О.А., Елифанов А.В., Сорокин А.Д. Влияние свинцовой интоксикации на показатели крови у больных с пылевым бронхитом и бронхиальной астмой. *Сиб. мед. обозрение.* 2022;(6):51–57. doi: 10.20333/25000136-2022-6-51-57

22. Мирсаева Г.Х., Мирончук Н.Н. Особенности коагуляционного гемостаза и антикоагулянтной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Казан. мед. ж.* 2015;96(5):716–722. doi: 10.17750/KMJ2015-716

References

- Fang W., Xie S., Deng W. Ferroptosis mechanisms and regulations in cardiovascular diseases in the past, present, and future. *Cell Biol. Toxicol.* 2024;40(1):17. doi: 10.1007/s10565-024-09853-w
- Tsybikov N.N., Fefelova E.V., Butin E.V., Tsydyanova A.E. Disruption of hemostasis in the pathogenesis of ischemic stroke. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2024;(3):112–119. [In Russian]. doi:10.52485/19986173_2024_3_112
- Tyushnyakova O.P., Ralchenko I.V., Borodina N.Yu., Shmidt S.S., Sagitova A.S., Murav'ev S.A. About parameters and indicators of blood plasma of patients undergoing a course of unloading and dietary therapy. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2023;(11):40–45. [In Russian]. doi: 10.17513/mjpf.13591
- Durova M.V., Reikher L.I., Kicherova O.A. Changes of lipid peroxidation and structure of the platelet membrane in acute period of ischemic stroke. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical Science and Education of the Urals.* 2017;18(1):37–40. [In Russian].
- Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V. Free radicals and cell chemiluminescence. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Biochemistry (Moscow).* 2009;74(13):1545–1566. doi:10.1134/S0006297909130082
- Sozarukova M.M., Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Serum albumin as a source of and a target for free radicals in pathology *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University.* 2016;(1):56–61. [In Russian].
- Demko I.V., Sobko E.A., Solov'eva I.A., Kravoshina A.Yu., Gordeeva N.V., Anikin D.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cardiovascular pathology. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2022;15(1):107–117. [In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2022.15(1).107-117
- Brichagina A.S., Dolgikh M.I., Kolesnikova L.R., Ntyaganova L.V. Chemiluminescence studies of lipoperoxidation processes in arterial hypertension and stress. *Acta Biomedica Scientifica.* 2019;4(1):133–137. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.20
- Vorob'eva O.V., Nikulina K.V., Fateeva V.V. Correlation of oxidative stress and mild cognitive impairment in patients with cerebral atherosclerosis: results of a prospective cohort study. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy.* 2022;(18):12–19. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-12-18
- Caliceti C., Calabria D., Roda A. A new sensitive and quantitative chemiluminescent assay to monitor intracellular xanthine oxidase activity for rapid screening of inhibitors in living endothelial cells. *Anal. Bioanal. Chem.* 2016;408(30):8755–8760. doi: 10.1007/s00216-016-9763-x
- Ali N., Taher A., Islam N., Sarna N.Z., Islam F. Evaluation of the relationship between xanthine oxidase activity and metabolic syndrome in a population group in Bangladesh. *Sci. Rep.* 2024;14(1):20380. doi: 10.1038/s41598-024-71733-4
- Puzikova O.A., Ralchenko I.V. Determination of the free radical reactions in whole blood of Wistar rats under stress-induced physical exercise. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry.* 2022; 25(1):50–54. [In Russian]. doi: 10.29296/25877313-2022-01-08
- Savchenko A.A., Grinshtein Yu.I., Drobysheva A.S. Metabolic support of the respiratory burst in blood and sputum neutrophils of patients with community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2019;29(2):167–174. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-167-174
- Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Izmajlov D.Yu. Kinetic chemiluminescence as a method for study of free radical reactions. *Biophysics.* 2011;56(6):1055–1062. doi: 10.1134/S0006350911060200
- Kozlov A.A., Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., Kishinets R.S., Babenko S.V., Tikhomirova K.V. Work on Sysmex CA-1500 series automatic coagulometers with using of reagents of Renam trademark Technical manual. Available from: clck.ru/3N6P85
- Durova M.V., Reikher L.I., Surzhenko A.A. Features of the changes of lipid peroxidation and platelet membrane structures in acute ischemic stroke. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal.* 2016;18(2):45–49. [In Russian].
- Antunes F., Salvador A., Marinho H.S., Alves R., Pinto R.E. Lipid peroxidation in mitochondrial inner membranes. I. An integrative kinetic model. *Free Radic. Biol. Med.* 1996;21(7):917–943. doi: 10.1016/s0891-5849(96)00185-2
- Pawluk H., Tafelska-Kaczmarek A., Soposka M., Porzych M., Modrzejewska M., Pawluk M., Kurhaluk N., Tkaczenko H., Kołodziejska R. The influence of oxidative stress markers in patients with ischemic stroke. *Biomolecules.* 2024;14(9):1130. doi: 10.3390/biom14091130
- Janero D.R., Hreniuk D., Sharif H.M. Hydrogen peroxide-induced oxidative stress to the mammalian heart-muscle cell (cardiomyocyte): nonperoxidative purine and pyrimidine nucleotide depletion. *J.*

Cell. Physiol. 1993;155(3):494-504. doi: 10.1002/jcp.1041550308

20. Puzikova O.A., Borisenkov N.S., Ralchenko I.V. The research of spontaneous luminol-dependent chemiluminescence of blood in patients with digestive system diseases. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya = Izvestiya GSTU. Medicine, pharmacy.* 2025;(1(21)):5-10. doi: 10.51620/2687-1521-2025-1-21-5-10

21. Ralchenko I.V., Shalabodov A.D., Ralchenko E.S., Puzikova O.A., Elifanov A.V., Sorokin A.D.

The effect of lead intoxication on blood parameters in patients with dust bronchitis and bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2022;(6):51–57. [In Russian]. doi: 10.20333/25000136-2022-6-51-57

22. Mirsaeva G.Kh., Mironchuk N.N. Features of coagulation hemostasis and anticoagulation system in patients with chronic heart failure due to ischemic heart disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2015;96(5):716–722. [In Russian]. doi: 10.17750/KMJ2015-716

Сведения об авторах:

Ральченко Ирина Викторовна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4375-078X, e-mail: ralchenko-i@mail.ru

Пузикова Ольга Александровна, ORCID: 0000-0003-4107-990X, e-mail: olga.puzikova1997@yandex.ru

Булашева Евгения Николаевна, ORCID: 0000-0002-0761-1803, e-mail: scorpion071197@mail.ru

Ральченко Елена Сергеевна, ORCID: 0000-0003-3437-3019, e-mail: red_squirrel72@mail.ru

Шалабодов Александр Дмитриевич, д.б.н., проф., ORCID 0000-0001-5844-0859, e-mail: a.d.shalabodov@utmn.ru

Information about the authors:

Irina V. Ralchenko, doctor of biological sciences, professor, ORCID 0000-0002-4375-078X, e-mail: ralchenko-i@mail.ru

Olga A. Puzikova, ORCID 0000-0003-4107-990X, e-mail: olga.puzikova1997@yandex.ru

Evgeniya N. Bulasheva, ORCID 0000-0002-0761-1803, e-mail: scorpion071197@mail.ru

Elena S. Ralchenko, ORCID 0000-0003-3437-3019, e-mail: red_squirrel72@mail.ru

Alexander D. Shalabodov, doctor of biological sciences, professor, ORCID 0000-0001-5844-0859, e-mail: a.d.shalabodov@utmn.ru

Поступила в редакцию 25.03.2025

После доработки 24.05.2025

После повторной доработки 18.07.2025

Принята к публикации 21.07.2025

Received 25.03.2025

Revision received 24.05.2025

Second revision received 18.07.2025

Accepted 21.07.2025

Ассоциации полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией

А.Ю. Самбялова¹, Т.А. Баирова¹, Т.Л. Елецкая^{1,2}, А.В. Бельских¹, Е.В. Беляева¹,
О.А. Ершова¹, Н.В. Немчинова¹, В.В. Синьков¹, Ю.К. Плотникова², Л.В. Рычкова¹

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

² Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями
664035, г. Иркутск, ул. Спартаковская, 11

Резюме

Цель исследования – выявить связь между полиморфными вариантами гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективностью у детей, принимающих лопинавир в схеме антиретровирусной терапии. **Материал и методы.** В исследование включено 48 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 4 до 17 лет, получающих лопинавир в схеме антиретровирусной терапии. Первая группа – 32 пациента с вирусологической эффективностью, дети с неопределяемой вирусной нагрузкой <50 копий/мл, вторая группа – 16 пациентов без вирусологической эффективности, дети с определяемой вирусной нагрузкой >50 копий/мл. Библиотеки готовили в соответствии с протоколом DNA Flex, следуя рекомендациям производителя (Illumina, США). Секвенирование проводили на платформе NextSeq 550. **Результаты.** При таргетном секвенировании участка гена *SLCO1B1* выявлено 37 полиморфных вариантов. При анализе выявленных полиморфных вариантов установлено, что rs4149056 гена *SLCO1B1* ассоциирован с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией. Носительство генотипов TC/CC полиморфного варианта rs4149056 зарегистрировано чаще в группе с вирусологической эффективностью, чем без нее (отношение шансов 0,14, 95%-й доверительный интервал 0,01–0,812, $p = 0,017$). **Заключение.** Носительство генотипов TC/CC полиморфизма rs4149056 может служить предиктором вирусологической эффективности у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию лопинавиром в схеме комбинированной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ген *SLCO1B1*, органические анион-транспортирующие полипептиды, rs4149056, ВИЧ-инфекция, полиморфные варианты, лопинавир, дети.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Самбялова А.Ю., e-mail: sambialova95@mail.ru

Для цитирования. Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Елецкая Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Синьков В.В., Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В. Ассоциации полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):235–243. doi: 10.18699/SSMJ20250425

Associations of *SLCO1B1* polymorphism with virological efficacy in children with HIV infection

A.Yu. Sambyalova¹, T.A. Bairova¹, T.L. Eletskaia^{1,2}, A.V. Belskikh¹, E.V. Belyaeva¹,
O.A. Ershova¹, N.V. Nemchinova¹, V.V. Sinkov¹, Yu.K. Plotnikova², L.V. Rychkova¹

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16

²Irkutsk Regional AIDS Centre
664035, Irkutsk, Spartakovskaya st., 11

Abstract

The aim of the study was to identify the association between polymorphism of the *SLCO1B1* gene and virological efficacy in children receiving lopinavir as part of their antiretroviral therapy. **Material and methods.** The study included 48 children with HIV infection aged 4 to 17 years receiving lopinavir as part of their antiretroviral therapy. The first group of 32 patients with virological efficacy included children with undetectable viral load <50 copies/ml, the second group of 16 patients without virological efficacy included children with detectable viral load >50 copies/ml. The libraries were prepared according to the DNA Flex protocol, following the manufacturer's recommendations (Illumina, USA). Sequencing was performed on the NextSeq 550 platform. **Results.** Targeted sequencing of the *SLCO1B1* gene region revealed 37 polymorphisms. Analysis of the identified polymorphisms showed that rs4149056 of the *SLCO1B1* gene is associated with virological efficacy in children with HIV infection. The carriage of TC/CC genotypes of the rs4149056 polymorphism was registered more often in the group with virological efficacy than without it (odds ratio 0.14, 95% confidence interval 0.01–0.812, $p = 0.017$). **Conclusions.** The carriage of TC/CC genotypes of the rs4149056 polymorphism may serve as a predictor of virological efficacy in children with HIV infection receiving lopinavir therapy in combination antiretroviral therapy.

Key words: gene *SLCO1B1*, organic anion-transporting polypeptides, rs4149056, HIV infection, polymorphisms, lopinavir, children.

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

Correspondence author. Sambyalova A. Yu., e-mail: sambialova95@mail.ru

Citation. Sambyalova A. Yu., Bairova T. A., Eletskaia T. L., Belskikh A. V., Belyaeva E. V., Ershova O. A., Nemchinova N. V., Sinkov V. V., Plotnikova Yu. K., Rychkova L. V. Associations of *SLCO1B1* polymorphism with virological efficacy in children with HIV infection. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):235–243. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250425

Введение

Транспортные белки играют фундаментальную роль в биотрансформации лекарственных средств: всасывании, метаболизме, распределении и выведении препаратов из организма [1], обуславливая безопасность и эффективность терапии [2, 3]. Органические анион-транспортующие полипептиды (organic anion transporting polypeptides, OATP), кодируемые генами *SLCO* (solute carrier organic anion transporter family), представляют собой семейство растворимых транспортных белков-носителей, которые экспрессируются в кишечнике, печени и почках [4]. Одним из субстратов белка семейства переносчиков органических анионов растворенных веществ 1B1 (OATP1B1) является антиретровирусный препарат – лопинавир, относящийся к классу ингибиторов протеазы. Лопинавир вместе с бустером ритонавиром представляет собой предпочтительный препарат первой линии и основу стартовой схемы антиретровирусной терапии (АРТ) у детей [5]. Несмотря на высокую эффективность АРТ (~75 %), значительное число детей с ВИЧ по-прежнему сталкиваются с неэффективностью лечения и нежелательными лекарственными реакциями [6, 7]. Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей», 2024 г., эффективность АРТ складывается из трех показателей: клинической, иммунологической, вирусологической, и следует считать вирусологической

супрессией уровень РНК ВИЧ < 50 копий/мл через 6 месяцев после начала АРТ [5]. При высокой вирусной нагрузке возрастает риск повреждения иммунной системы, возникает хроническое воспаление, развиваются лекарственная резистентность и оппортунистические инфекции, которые приводят к прогрессированию стадии заболевания и смертности пациентов [8].

Проведены фармакогенетические исследования для понимания факторов, отвечающих за изменчивость концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови, и их действия на лекарственный ответ. Влияние разных полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* (solute carrier organic anion transporter family member 1B1), кодирующего транспортный белок OATP1B1, на безопасность и эффективность антиретровирусной терапии лопинавиром описано в нашей предыдущей обзорной статье [9].

Таким образом, цель данного исследования – выявить связь между полиморфными вариантами гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективностью у детей, принимающих лопинавир в схеме антиретровирусной терапии.

Материал и методы

Дизайн исследования

Представленная работа явилась вторым этапом комплексного исследования детей, живущих с ВИЧ-инфекцией. На первом этапе с ян-

варя 2019 г. по март 2022 г. обследовано 184 ВИЧ-инфицированного ребенка 1–18 лет, находившихся на диспансерном наблюдении в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (ГБУЗ «ИОЦ СПИД»). Все участники и родители (опекуны) подписали информированное согласие на участие в проводимом исследовании, которое выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 10.3 от 24.12.2018).

На первом этапе исследования всем детям проведен терапевтический лекарственный мониторинг пяти антиретровирусных препаратов (ламивудин, абакавир, зидовудин, лопинавир, ритонавир), результаты которого представлены нами ранее [10, 11]; на их основании на втором этапе исключены пациенты, у которых концентрация лопинавира в плазме крови не достигала нижнего

уровня референсных значений (1000 нг/мл) [12]. Из общей выборки на данном этапе исследования отобраны 48 детей в возрасте от 4 до 17 лет, которые по данным двукратного измерения вирусной нагрузки распределены в две группы: группа 1 – 32 пациента с неопределяемой вирусной нагрузкой <50 копий/мл (группа вирусологической эффективности); группа 2 – 16 лиц, имеющих вирусную нагрузку >50 копий/мл (группа без вирусологической эффективности). Результаты сравнительного анализа групп не выявили статистически значимых различий по возрасту, полу, стадии основного заболевания, схеме терапии на момент исследования и по продолжительности терапии (табл. 1).

Определение вирусной нагрузки

РНК ВИЧ-1 в плазме крови определяли с использованием системы Abbott Real Time HIV-1 (Abbott Molecular, USA) в лаборатории в ГБУЗ «ИОЦ СПИД». Нижний предел обнаружения РНК HIV-1 в плазме крови методом ПЦР составлял 40 копий/мл для образцов объемом 600 мкл.

Таблица 1. Характеристика участников исследования, разделенных по вирусологической эффективности

Table 1. Characteristics of study participants divided by virological efficacy

Показатель	Группа 1 (n = 32)	Группа 2 (n = 16)	p
Возраст, n (%):			
4–5 лет	2 (6,25)	1 (6,25)	0,45
6–12 лет	25 (78,13)	10 (62,5)	
>12 лет	5 (15,62)	5 (31,25)	
Пол, n (%):			
мужской	16 (50)	6 (37,5)	0,54
женский	16 (50)	10 (62,5)	
Стадия основного заболевания, n (%):			
2Б	9 (28,13)	5 (31,25)	0,85
3	16 (50)	7 (43,75)	
4А	6 (18,75)	4 (25)	
4Б	1 (3,12)	0	
Схема терапии на момент исследования, n (%):			
LPV/RTV, 3TC, ZDV	14 (43,75)	5 (31,25)	0,38
LPV/RTV, 3TC, ABC	17 (53,13)	10 (62,5)	
LPV/RTV, ABC, TDF	1 (3,12)	–	
LPV/RTV, ABC, ФАЗТ	–	1 (6,25)	
Продолжительность терапии, мес. (Ме [Q1–Q3])	66 [38,2–100]	68 [37,8–109]	0,95
Вирусная нагрузка 1 измерение, log10 копий/мл (Ме [Q1–Q3])	0 [0–2]	2 [0–3]	0,02
Вирусная нагрузка 2 измерение, log10 копий/мл (Ме [Q1–Q3])	0 [0–0]	3 [3–4]	0,0001

Примечание. Для сравнения групп использовали критерии χ^2 и Манна – Уитни; LPV/RTV – лопинавир/ритонавир, 3TC – ламивудин, ZDV – зидовудин, ABC – абакавир, TDF – тенофовир, ФАЗТ – фосфазид; Ме [Q1–Q3] – медиана и межквартильный интервал.

Секвенирование

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлась геномная ДНК, полученная из 100 мкл цельной венозной крови. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6%-й раствор этилендиамин-тетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73) при очередном плановом посещении ребенка ГБУЗ «ИОЦ СПИД».

Методом таргетного секвенирования провели комплексную оценку полиморфных вариантов высоковариабельных участков гена *SLCO1B1*. Праймеры для обогащения целевых областей гена подобраны с помощью программы Primer-BLAST (прямой – GGGCAATGGAAGTGCTACTG, обратный – GACAGTCAGTTTGGGAGGGA), захватывают область NC_000012.12:g.21172948 – NC_000012.12:g.21179310 и включают с 4-го по 7-й экзон гена *SLCO1B1*, синтезированы в ЗАО «Евроген». Нарботку целевых последовательностей проводили с помощью ПЦР. Реакционная смесь на 1 образец содержала 12,5 мкл БиоМастер LR HS-ПЦР (2×) ООО «Биолабмикс», по 4,0 мкл 5 мкМ прямого и обратного праймера, 1,5 мкл стерильной воды и 2,5 мкл ДНК, на общий объем 25 мкл. Условия амплификации были следующими: один цикл при 94 °C, 4 минуты, 10 циклов (94 °C, 20 с, 63 °C, 30 с, 68 °C, 8 минут), далее 24 цикла (94 °C, 20 с, 63 °C, 30 с, 68 °C, 8 (+10 с/цикл) минут) и один цикл дополнительной элонгации 68 °C 5 минут.

Приготовление библиотек выполняли в соответствии с протоколом DNA Flex, следуя рекомендациям производителя (Illumina, США). Секвенирование проводили на платформе NextSeq 550.

Статистический анализ

Для статистического анализа использовали следующие функции из библиотеки stats в R: fisher.test для точного критерия Фишера, wilcox.test для U-критерия Манна – Уитни, chisq.test для проверки равновесия Харди – Вайнберга (HWE). Для количественных данных рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили (Me [Q1–Q3]). Различия между группами определяли с помощью критериев χ^2 и Манна – Уитни. Для поиска ассоциации генотипов полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* с вирусологической эффективностью вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал к нему (95 % ДИ) по точному критерию Фишера. Статистически значимой разницу считали при $p < 0,05$.

Анализ данных ngs

Первичная обработка данных включала удаление коротких прочтений низкого качества

($Q < 20$) и технических последовательностей с использованием программы CutAdapt. Короткие прочтения на референсный геном NC_000007.14 картировали с помощью программы Burrows-Wheeler Aligner. Индексирование и сортировка последовательностей осуществлялись с использованием программного обеспечения SAMtools. Нуклеотидные полиморфизмы определяли с использованием инструмента GATK HaplotypeCaller (Genome Analysis Toolkit). Функциональная аннотация выявленных полиморфизмов выполнялась с помощью программы SnpEff.

Результаты

По результатам сравнительного анализа на первом этапе группы детей с вирусологической эффективностью и без таковой статистически значимо различались по концентрации лопинавира в плазме крови, которая составила 5051 [2420–7548] и 3906 [351–5896] нг/мл соответственно ($p = 0,02$).

После биоинформатического анализа 9 образцов исключили из расчета из-за плохого качества прочтения. При таргетном секвенировании участка гена *SLCO1B1* выявлено 37 полиморфных вариантов, распределение частот генотипов, альтернативного аллеля и соответствие закону распределения Харди – Вайнберга представлено в табл. 2. Из идентифицированных 37 полиморфных вариантов в гене *SLCO1B1* 36 соответствовали теоретически ожидаемым равновесным распределениям Харди – Вайнберга, кроме rs4149094, который исключен из дальнейшего анализа.

На следующем этапе провели анализ частотных характеристик идентифицированных генотипов полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* и обнаружили ассоциации с вирусологической эффективностью (табл. 3). Установлено, что носительство генотипов TC/CC по полиморфизму rs4149056 гена *SLCO1B1* ассоциировано с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией. Анализ доверительных интервалов для ОШ полученных полиморфных вариантов rs4149041, rs76907011, rs2291074 показал, что значения границ включает единицу, что говорит об отсутствии статической значимости.

Таким образом, по результатам таргетного секвенирования гена транспортера органических анионов *SLCO1B1* идентифицирован полиморфный вариант rs4149056, который ассоциирован с вирусологической эффективностью у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию лопинавиром.

Таблица 2. Распределение частот генотипов и альтернативного аллеля *SLCO1B1* у детей с ВИЧ-инфекцией**Table 2.** Distribution of genotype frequencies and the alternative allele of *SLCO1B1* in children with HIV infection

Полиморфный вариант	Аллель		n			v	HWE-p
	A	B	AA	AB	BB	B	
rs17330253	A	G	34	5	0	6,41	0,67
rs4149049	A	G	31	8	0	10,26	0,48
rs4149046	G	A	17	16	6	35,90	0,50
rs4149041	G	T	31	8	0	10,26	0,48
rs76907011	TT	T	31	8	0	10,26	0,48
rs2291074	A	G	31	8	0	10,26	0,48
rs7299630	C	T	19	15	5	32,05	0,47
rs12320965	C	A	10	15	14	44,87	0,16
rs60318946	A	G	27	11	1	16,67	0,92
rs10770789	T	A	1	13	25	19,23	0,65
rs10770790	T	G	0	7	32	8,97	0,54
rs4149094	T	delT	13	26	0	33,33	0,00
rs4149036	C	A	19	15	5	32,05	0,47
rs4149037	A	G	35	4	0	5,13	0,74
rs4149038	A	G	19	15	5	32,05	0,47
rs4149039	T	A	19	15	5	32,05	0,47
rs4149040	G	C	10	15	14	44,87	0,16
rs17329885	T	C	30	8	1	12,82	0,61
rs4149042	T	C	19	15	5	32,05	0,47
rs964614	C	T	0	7	32	8,97	0,54
rs964615	T	C	0	7	32	8,97	0,54
rs2306283	A	G	10	15	14	44,87	0,16
rs11045818	G	A	30	8	1	12,82	0,61
rs11045819	C	A	30	8	1	12,82	0,61
rs11045820	C	T	30	8	1	12,82	0,61
rs4149044	A	T	20	14	5	30,77	0,33
rs4149045	G	A	19	15	5	32,05	0,47
rs4149048	A	G	19	15	5	32,05	0,47
rs4149050	T	C	17	16	6	35,90	0,50
rs4149051	A	G	16	17	6	37,18	0,68
rs4149052	A	G	16	17	6	37,18	0,68
rs4149053	G	T	17	16	6	35,90	0,50
rs4149096	TACTTGTA	TACTTGTA	11	17	11	50,00	0,42
rs4149056	T	C	24	13	2	21,79	0,89
rs4149057	T	C	14	16	9	43,59	0,30
rs2291075	C	T	11	17	11	50,00	0,42
rs2291076	C	T	21	13	5	29,49	0,22

Примечание. А – референсная аллель; В – альтернативная аллель; n – численность носителей генотипа; v – частота альтернативной аллели (%); HWE-p – уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов по закону распределения Харди–Вайнберга.

Обсуждение

Первым белком из семейства ОАТР, открытым у человека, был белок ОАТР1А2, который впоследствии клонирован как ортолог крысиного белка ОАТР1А1 [13]. Белки ОАТР в пределах одного семейства имеют ≥ 40 % идентичности ами-

нокислотной последовательности и нумеруются арабскими цифрами (например, ОАТР1). Отдельные подсемейства включают ОАТР с идентичностью аминокислотной последовательности ≥ 60 % и обозначаются буквами (например, ОАТР1В) [1]. ОАТР1В1 преимущественно экспрессируется на

Таблица 3. Ассоциации между полиморфными вариантами гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективностью у детей и подростков с ВИЧ-инфекцией, n (%)**Table 3.** Associations between polymorphisms of the *SLCO1B1* gene and virological efficacy in children and adolescents with HIV infection, n (%)

Показатель	Генотип	1 группа, n = 24	2 группа, n = 15	ОШ (95 % ДИ)	p
rs4149056	TT TC/CC	11 (45,83) 13 (54,17)	13 (86,67) 2 (13,33)	0,14 (0,01–0,812)	0,017
rs4149041	GG GT	22 (91,67) 2 (8,33)	9 (60) 6 (40)	6,92 (0,99–82,54)	0,037
rs76907011	TT delT	22 (91,67) 2 (8,33)	9 (60) 6 (40)	6,92 (0,99–82,54)	0,037
rs2291074	AA AG	22 (91,67) 2 (8,33)	9 (60) 6 (40)	6,92 (0,99–82,54)	0,037

базолатеральной мембране гепатоцитов [14]. После всасывания в тонком кишечнике лекарства (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гипогликемические препараты, а также лопинавир) попадают в портальный кровоток, откуда с помощью ОАТР1В1 транспортируются в гепатоцит, где проходят пресистемный метаболизм [15].

Ген *SLCO1B1*, кодирующий транспортный белок ОАТР1В1, состоит из 14 кодирующих и одного некодирующего экзона. Это высокополиморфный ген, несколько полиморфных вариантов приводят к изменению аминокислотной последовательности в транспортном белке ОАТР1А1, тем самым изменяя его активность [16, 17]. К настоящему времени описано 26026 полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* в базе данных NCBI [18], к наиболее хорошо изученным относится rs4149056 (с.521Т>С, V174А). G. Dragović et al. у взрослых с ВИЧ/СПИД обнаружили влияние данного полиморфного варианта на концентрацию лопинавира: у носителей референсного ТТ-генотипа она в 2 раза меньше, чем у носителей альтернативного генотипа СС ($p = 0,002$) [2]. Вместе с тем сотрудниками Клинического и научно-исследовательского центра инфекционных заболеваний (Пекин, Китай) не выявлена статически значимая связь между генотипами rs4149056 и концентрацией лопинавира у детей [19]. Связь данного полиморфного варианта с вирусологическим исходом не установлена ни у детей с ВИЧ-инфекцией [20], ни и у взрослых [21]. Показано, что наличие генотипов ТС/СС полиморфного варианта rs4149056 снижает экспрессию *SLCO1B1* и, как следствие, количество и функциональную активность транспортного белка на базолатеральной мембране гепатоцита, что детерминирует более медленное выведение его субстратов (метотрексата, розувастатина) с последующим по-

вышением риска развития нежелательных лекарственных реакций [14, 22].

Насколько нам известно, это первое исследование, оценивающее ассоциации полиморфных вариантов гена *SLCO1B1* и вирусологической эффективности у детей с ВИЧ-инфекцией в России. Полагаем, что альтернативная С-аллель полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* детерминирует изменение количества и функциональной активности транспортного белка ОАТР1В1, что увеличивает время циркуляции лопинавира в организме и его противовирусный эффект.

Полиморфные варианты rs4149041, rs76907011, rs2291074 картируются в интрон гена *SLCO1B1*. Частота референсных аллелей rs4149041, rs76907011, rs2291074 в исследуемой популяции составила 0,782. Вариант rs4149041 находится на 12-й хромосоме в позиции chr12:21175905 (GRCh38.p14). По данным проекта ALFA Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information NCBI) [23], частота референсной G-аллели составляет от 0,764 в популяциях восточной Азии до 0,965 в европейской популяции. Полиморфный вариант rs76907011 – это делеция нуклеотида в позиции chr12:21175452-21175453 (GRCh38.p14). Частота референсной аллели составляет 0,966 в европейской популяции и 0,77 – в азиатских популяциях. Полиморфный вариант rs2291074 картируется в позиции chr12:21173015 (GRCh38.p14), частота А-аллели – от 0,764 в азиатской популяции до 0,965 – в европейской. В международной базе данных NCBI [24] и международной базе знаний агрегирования, курации, интеграции и распространения знаний о влиянии генетических вариаций человека на индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам PharmGKB

[25] отсутствуют данные о вкладе указанных полиморфных вариантов гена в фармакокинетику лекарственных препаратов.

Заключение

Носительство генотипов TC/CC полиморфизма rs4149056 гена *SLCO1B1* может служить предиктором вирусологической эффективности у детей с ВИЧ-инфекцией, получающих терапию лопинавиром в схеме комбинированной антиретровирусной терапии.

Список литературы / References

- Hagenbuch B., Meier P.J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* 2004;447(5):653–665. doi: 10.1007/s00424-003-1168-y
- Dragović G., Dimitrijević B., Kušić J., Soldatović I., Jevtović D., Olagunju A., Owen A. Influence of *SLCO1B1* polymorphisms on lopinavir C trough in Serbian HIV/AIDS patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020;86(7):1289–1295. doi: 10.1111/bcp.14230
- Mo Q., Huang S., Ma J., Zhang J., Su R., Deng Q. Association between *SLCO1B1* polymorphism distribution frequency and blood lipid level in Chinese adults. *Br. J. Biomed. Sci.* 2021;78(1):23–27. doi: 10.1080/09674845.2020.1785692
- Wu Y., Fang F., Wang Z., Wen P., Fan J. The influence of recipient *SLCO1B1* rs2291075 polymorphism on tacrolimus dose-corrected trough concentration in the early period after liver transplantation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2021;77(6):859–867. doi: 10.1007/s00228-020-03058-w
- Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2024. Режим доступа: clk.ru/3MyFA5
- National Association of Specialists in Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. Clinical Guidelines “HIV Infection in Children”. 2024. Available at: clk.ru/3MyFA5 [In Russian].
- Sigaloff K.C., Calis J.C., Geelen S.P., van Vugt M., de Wit T.F. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11(10):769–779. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70141-4
- Zhao Y., Mu W., Harwell J., Zhou H., Sun X., Cheng Y., Li C., Zhang F. Drug resistance profiles among HIV-1-infected children experiencing delayed switch and 12-month efficacy after using second-line antiretroviral therapy: an observational cohort study in rural China. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011;58(1):47–53. doi: 10.1097/QAI.0b013e318229f2a2
- Waalewijn H., Turkova A., Rakhmanina N., Cressey T.R., Penazzato M., Colbers A., Burger D.M.; Pediatric Antiretroviral Working Group (PAWG). Optimizing pediatric dosing recommendations and treatment management of antiretroviral drugs using therapeutic drug monitoring data in children living with HIV. *Ther. Drug Monit.* 2019;41(4):431–443. doi: 10.1097/FTD.0000000000000637
- Самбялова А.Ю., Байрова Т.А., Манаенкова Т.Л., Рычкова Л.В. Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ инфицированных пациентов. *Acta Biomed. Sci.* 2021;6(6-2):113–124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12
- Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Rychkova L.V. The role of pharmacogenetics in efficacy and safety of protease inhibitor based therapy in human immunodeficiency virus type (HIV) infection. *Acta Biomed. Sci.* 2021;6(6-2):113–124. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12
- Самбялова А.Ю., Байрова Т.А., Бельских А.В., Манаенкова Т.Л., Беляева Е.В., Ершова О.А., Немчинова Н.В., Плотникова Ю.К., Колесникова Л.И., Рычкова Л.В. Лекарственный мониторинг антиретровирусных препаратов у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. *Acta Biomed. Sci.* 2024;9(3):102–110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10
- Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Belskikh A.V., Manaenkova T.L., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Nemchinova N.V., Plotnikova Yu.K., Kolesnikova L.I., Rychkova L.V. Drug monitoring of antiretroviral drugs in children with perinatal HIV infection. *Acta Biomed. Sci.* 2024;9(3):102–110. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10
- Самбялова А.Ю., Байрова Т.А., Манаенкова Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Кумратов Д.В., Парамонов А.И., Плотникова Ю.К., Коломеев Л.В., Рычкова Л.В. Некоторые фармакогенетические аспекты гена *ABCB1* в вариативности концентрации лопинавира / ритонавира у детей с ВИЧ-инфекцией: пилотное исследование. *Acta Biomed. Sci.* 2022;7(5-1):53–61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7
- Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Kumratov D.V., Paramonov A.I., Plotnikova Yu.K., Kolomeets L.V., Rychkova L.V. Some pharmacogenetic aspects of the *ABCB1* gene in lopinavir / ritonavir concentration variability in children with HIV infection: A pilot study. *Acta Biomed. Sci.* 2022;7(5-1):53–61. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7
- Crommentuyn K.M., Kappelhoff B.S., Mulder J.W., Mairuhu A.T., van Gorp E.C., Meenhorst P.L., Huitema A.D., Beijnen J.H. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br. J. Clin. Phar-*

macol. 2005;60(4):378–389. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x

13. Kullak-Ublick G.A., Hagenbuch B., Stieger B., Scheingart C.D., Hofmann A.F., Wolkoff A.W., Meier P.J. Molecular and functional characterization of an organic anion transporting polypeptide cloned from human liver. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1274–1282. doi: 10.1016/0016-5085(95)90588-x

14. Roszkiewicz J., Michałek D., Ryk A., Swacha Z., Szmyd B., Smolewska E. SLCO1B1 variants as predictors of methotrexate-related toxicity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2021;50(3):213–217. doi: 10.1080/03009742.2020.1818821

15. Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011;63(1):157–181. doi: 10.1124/pr.110.002857

16. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans. *J. Biol. Chem.* 2001;276(38):35669–35675. doi: 10.1074/jbc.M103792200

17. Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics*. 2008;9(1):19–33. doi: 10.2217/14622416.9.1.19

18. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available at: clk.ru/3MyHNA

19. Liu X., Ma Q., Zhao Y., Mu W., Sun X., Cheng Y., Zhang H., Ma Y., Zhang F. Impact of single nucleotide polymorphisms on plasma concentrations of efavirenz and lopinavir/ritonavir in Chinese

children infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1073–1080. doi: 10.1002/phar.1988

20. Rakhmanina N.Y., Neely M.N., van Schaik R.H., Gordish-Dressman H.A., Williams K.D., Soldin S.J., van den Anker J.N. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children. *Ther. Drug Monit.* 2011;33(4):417–424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f

21. Glass T.R., Rotger M., Telenti A., Decosterd L., Csajka C., Bucher H.C., Günthard H.F., Rickenbach M., Nicca D., Hirschel B., ... Swiss HIV Cohort Study. Determinants of sustained viral suppression in HIV-infected patients with self-reported poor adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012;7(1):e29186. doi: 10.1371/journal.pone.0029186

22. Lehtisalo M., Taskinen S., Tarkiainen E.K., Neuvonen M., Viinamäki J., Paile-Hyvärinen M., Lilius T.O., Tapaninen T., Backman J.T., Tornio A., Niemi M. A comprehensive pharmacogenomic study indicates roles for SLCO1B1, ABCG2 and SLCO2B1 in rosuvastatin pharmacokinetics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2023;89(1):242–252. doi: 10.1111/bcp.15485

23. Phan L., Jin Y., Zhang H., Qiang W., Shekhtman E., Shao D., Revoe D., Villamarin R., Ivanchenko E., Kimura M., ... Kattman B.L. “ALFA: Allele Frequency Aggregator”. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 10 Mar. 2020. Available at: clk.ru/3MyHep

24. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available at: clk.ru/3N6beA

25. The Pharmacogenomics Knowledgebase (PharmGKB). Available at: clk.ru/3MyHrW

Сведения об авторах:

Самбялова Александра Юрьевна, ORCID: 0000-0001-5790-6282, e-mail: sambialova95@mail.ru
Баирова Татьяна Ананьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3704-830X, e-mail: tbairova38@mail.ru
Елецкая Татьяна Леонидовна, ORCID: 0000-0001-9201-7288, e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com
Бельских Алексей Владимирович, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3678-7274, e-mail: alex590750@yandex.ru
Беляева Елена Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6050-5287, e-mail: belyeva_irk@mail.ru
Ершова Оксана Александровна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0690-4636, e-mail: oksana111088@mail.ru
Немчинова Надежда Владимировна, ORCID: 0000-0002-9720-8750, e-mail: nemchinova.nad@gmail.com
Синьков Вячеслав Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3396-9590, e-mail: vsinkov@gmail.com
Плотникова Юлия Кимовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2912-9118, e-mail: aids@aids38.ru
Рычкова Любовь Владимировна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-2910-0737, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Alexandra Yu. Sambyalova, ORCID: 0000-0001-5790-6282, e-mail: sambialova95@mail.ru
Tatyana A. Bairova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3704-830X, e-mail: tbairova38@mail.ru
Tatiana L. Eletskaia, ORCID: 0000-0001-9201-7288, e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com
Aleksei V. Belskikh, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3678-7274, e-mail: alex590750@yandex.ru

Elena V. Belyaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6050-5287, e-mail: belyeva_irk@mail.ru
Oksana A. Ershova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0690-4636, e-mail: oksana111088@mail.ru
Nadezhda V. Nemchinova, ORCID: 0000-0002-9720-8750, e-mail: nemchinova.nad@gmail.com
Viacheslav V. Sinkov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3396-9590, e-mail: vsinkov@gmail.com
Yulia K. Plotnikova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2912-9118, e-mail: aids@aids38.ru
Lyubov V. Rychkova, doctor of medical sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0003-2910-0737,
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 18.03.2025

После доработки 25.04.2025

Принята к публикации 10.07.2025

Received 18.03.2025

Revision received 25.04.2025

Accepted 10.07.2025

Особенности коморбидности при наличии кластеров ассоциированных факторов риска

Е.В. Севостьянова, Ю.А. Николаев, И.М. Митрофанов, В.Я. Поляков, В.Г. Селятицкая

ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Проблема коморбидности имеет большое значение в связи с ее тяжелыми медико-социальными последствиями. В этиопатогенезе коморбидной патологии у пациентов с соматическим заболеванием существенную роль играют факторы риска, появляющиеся в виде кластеров. Цель исследования – изучение особенностей выраженности и структуры коморбидности у пациентов терапевтического профиля при наличии каждого из трех кластеров факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (первый кластер: возраст более 52 лет, ожирение, гипергликемия; второй кластер: артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, повышенная концентрация в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ), гиперурикемия; третий кластер: гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)). **Материал и методы.** В исследование включены данные историй болезней 4908 человек, мужчин – 2026 (41,3 %), женщин – 2882 (58,7 %), с возрастом $57,9 \pm 0,2$ года (среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего). Сформированы три группы пациентов в зависимости от наличия того или иного кластера факторов риска: группа 1 – возраст более 52 лет, ожирение, гипергликемия ($n = 434$); группа 2 – артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, повышенная концентрация в сыворотке крови СРБ, гиперурикемия ($n = 108$); группа 3 – гиперхолестеринемия ЛПНП, гипохолестеринемия ЛПВП ($n = 363$). Проведен анализ частоты всех имеющихся нозологических форм в соответствии с МКБ-10. Транснозологическую коморбидность оценивали по количеству нозологических форм, транссистемную коморбидность – по количеству классов МКБ-10 у одного больного. **Результаты и их обсуждение.** Выявлен высокий уровень транссистемной и транснозологической коморбидности у пациентов при наличии любого из рассмотренных кластеров, что подчеркивает их значимость в развитии коморбидности. Наиболее высокие показатели коморбидности установлены у пациентов при наличии кластера факторов: возраст более 52 лет, ожирение и гипергликемия (транснозологическая коморбидность – $8,86 \pm 0,19$; транссистемная коморбидность – $4,60 \pm 0,06$). Самыми частыми нозологиями у пациентов во всех трех группах были эссенциальная гипертензия и гипертензивная болезнь сердца, деформирующие дорсопатии и жировая дегенерация печени (жировой гепатоз), что может быть обусловлено общностью патогенетических механизмов данных заболеваний (дисрегуляторными, сосудистыми и метаболическими нарушениями), которые могут быть инициированы рассмотренными факторами риска. **Заключение.** Среди кластеров факторов, ассоциированных с коморбидностью, наиболее значимыми являются следующие: возраст более 52 лет, ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, повышенная сывороточная концентрация СРБ.

Ключевые слова: коморбидность, кластеры, факторы риска, ожирение, гипергликемия, возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Севостьянова Е.В., e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Для цитирования. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Селятицкая В.Г. Особенности коморбидности при наличии кластеров ассоциированных факторов риска. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):244–252. doi: 10.18699/SSMJ20250426

Features of comorbidity in the presence of clusters of associated risk factors

E.V. Sevostyanova, Yu.A. Nikolaev, I.M. Mitrofanov, V.Ya. Polyakov, V.G. Selyatitskaya

Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

The problem of comorbidity is of great importance due to its severe medical and social consequences. In the etiopathogenesis of comorbid pathology in patients with somatic disease, a significant role is played by risk factors that tend to appear in the form of clusters. Aim of the study was to investigate the features of the severity and structure of comorbidity in patients with a therapeutic profile in the presence of each of the three clusters of risk factors for chronic non-communicable diseases (cluster 1: age over 52 years, obesity, hyperglycemia; cluster 2: arterial hypertension, hypertriglyceridemia, elevated serum concentration of C-reactive protein (CRP), hyperuricemia; cluster 3: low- (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) hypocholesterolemia). **Material and methods.** The study included data from case histories of 4908 people, 2026 men (41.3 %) and 2882 women (58.7 %), aged 57.9 ± 0.2 years (arithmetic mean $\pm$ standard error of the mean). Three groups of patients were formed depending on the presence of a particular cluster of risk factors: Group 1 – age over 52 years, obesity, hyperglycemia ($n = 434$); Group 2 – arterial hypertension, hypertriglyceridemia, elevated serum concentration of CRP, hyperuricemia ($n = 108$); Group 3 – LDL hypercholesterolemia, HDL hypocholesterolemia ($n = 363$). The frequency of all available nosological forms was analyzed in accordance with ICD-10. Transnosological comorbidity was assessed by the number of nosological forms, transsystemic comorbidity – by the number of ICD-10 classes in one patient. **Results and discussion.** A high level of transsystemic and transnosological comorbidity was revealed in patients with any of the considered clusters, which emphasizes their importance in the development of comorbidity. The highest comorbidity rates were found in patients with a cluster of factors: age over 52 years, obesity and hyperglycemia (transnosological comorbidity – 8.86 ± 0.19 ; transsystemic comorbidity – 4.60 ± 0.06). The most common nosologies in patients in all 3 groups were hypertension, deforming dorsopathy and non-alcoholic fatty liver disease, which may be due to the common pathogenetic mechanisms of these diseases (dysregulatory, vascular and metabolic disorders), which can be initiated by the considered risk factors. **Conclusions.** Among the clusters of factors associated with comorbidity, the most significant are the following: age over 52 years, obesity, hyperglycemia; arterial hypertension, hypertriglyceridemia, hyperuricemia, increased serum concentration of CRP.

Key words: comorbidity, clusters, risk factors, obesity, hyperglycemia, age.

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

Correspondence author. Sevostyanova E.V., e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Citation. Sevostyanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Selyatitskaya V.G. Features of comorbidity in the presence of clusters of associated risk factors. *Sibirskiy nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):244–252. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250426

Введение

В последние годы все большую клиническую и научную значимость приобретает проблема коморбидности, связанная с наличием более чем одного заболевания у одного больного и определяющая повышенные показатели заболеваемости, инвалидизации, смертности. Высокая распространенность, клиническая и социально-экономическая значимость коморбидности определяют необходимость поиска и идентификации важнейших факторов риска, влияющих на ее развитие. В связи с высокой распространенностью среди пациентов терапевтического профиля кардиометаболической коморбидности особенный интерес для практического здравоохранения представляют модифицируемые метаболические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) (артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, гипергликемия, гиперурикемия, провоспалительные факторы и др.). Несмотря на то, что данные факторы хорошо изучены в отношении риска отдельных, преимущественно сердечно-сосудистых заболеваний, их

роль в формировании коморбидности остается недостаточно изученной.

При этом необходимо учитывать, что многие факторы риска имеют тенденцию проявляться у отдельного индивидуума в совокупности, в виде кластеров. Так, например, некоторые гемодинамические и метаболические факторы риска ХНИЗ (артериальная гипертензия, гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия, ожирение) могут быть тесно связаны между собой в рамках метаболического синдрома [1, 2]. По мнению некоторых авторов, метаболический синдром является примером кластеризации хронических состояний; он связан с одновременным риском развития тяжелой артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений липидного обмена и ишемической болезни сердца [1].

Ранее с применением логистического регрессионного анализа нами установлены факторы, имеющие значимые ($p < 0,0001$) связи с высокой степенью транснозологической коморбидности [3]. В качестве неблагоприятного события (конечной точки) была принята высокая степень транснозологической коморбидности. По величине по-

казателя отношения шансов (ОШ) нами выделено три кластера факторов: первый кластер включил факторы, имеющие наибольшую связь с высокой степенью коморбидности (ОШ более 2,00): возраст более 52 лет (ОШ 2,60, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 2,30–2,95), ожирение (ОШ 2,37, 95 % ДИ 2,08–2,70), гипергликемию (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,69–2,49). Второй кластер составили факторы, имеющие среднюю степень связи с высокой степенью коморбидности (ОШ от 1,2 до 2,00): артериальная гипертензия (ОШ 1,58, 95 % ДИ 1,40–1,79), гипертриглицеридемия (ОШ 1,50, 95 % ДИ 1,32–1,71), повышенная концентрация С-реактивного белка (СРБ) в крови (ОШ 1,47, 95 % ДИ 1,23–1,77), гиперурикемия (ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,23–1,67). Третий кластер включил факторы, оказывающие значимую, но наименьшую из рассмотренных факторов, ассоциацию с высокой степенью коморбидности (показатель ОШ менее 1,2): гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (ОШ 1,16, 95 % ДИ 1,01–1,33), гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (ОШ 1,17, 95 % ДИ 0,97–1,42).

Однако остается не выясненным, насколько выраженной является коморбидность и какая ее структура формируется при наличии того или иного кластера факторов, что необходимо для разработки методов раннего прогнозирования, выявления, профилактики и лечения сочетанной патологии. Целью исследования явилось изучение особенностей выраженности и структуры коморбидности у пациентов терапевтического профиля при наличии каждого из трех кластеров факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (первый кластер: возраст старше 52 лет, ожирение, гипергликемия; второй кластер: артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, повышенная концентрация в сыворотке крови СРБ, гиперурикемия; третий кластер: гиперхолестеринемия ЛПНП, гипохолестеринемия ЛПВП).

Материал и методы

Исследование проведено на рандомизированной репрезентативной выборке. Из клинической базы данных численностью 24 540 человек методом случайных чисел отобран каждый пятый пациент (20 %). В исследование включены данные историй болезни 4908 человек, мужчин – 2026 (41,3 %), женщин – 2882 (58,7 %), возраст $57,9 \pm 0,2$ года. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских ис-

следований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на проведение необходимых обследований.

Сформированы три группы пациентов в зависимости от наличия у них одного из трех кластеров факторов: группа 1 – 434 человека с наличием первого кластера факторов (возраст более 52 лет, ожирение, гипергликемия) (мужчин – 155 (35,7 %), женщин – 279 (64,3 %)); группа 2 – 108 пациентов с наличием второго кластера факторов (артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, повышенная концентрация в сыворотке крови СРБ, гиперурикемия) (мужчин – 44 (40,7 %), женщин – 64 (59,3 %)); группа 3 – 363 больных с наличием третьего кластера факторов (гиперхолестеринемия ЛПНП, гипохолестеринемия ЛПВП) (мужчин – 239 (65,8 %), женщин – 124 (34,2 %)). В анализ включены все имеющиеся у пациентов нозологические формы, установленные в соответствии с МКБ-10. Показатель транснозологической коморбидности определяли как количество нозологических форм, соответствующих МКБ-10, у одного пациента. Показатель транссистемной коморбидности вычисляли по количеству классов МКБ-10, вовлеченных в патологический процесс, у одного человека [4].

Артериальную гипертензию диагностировали при повышении систолического артериального давления более 140 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст., ожирение – при индексе массы тела ≥ 30 кг/м², гипергликемию – при концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак более 6,1 ммоль/л, гиперхолестеринемия ЛПНП – при концентрации холестерина ЛПНП в сыворотке крови > 3 ммоль/л, гипохолестеринемия ЛПВП – при концентрации ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, гипертриглицеридемия – при концентрации триглицеридов в сыворотке крови $\geq 1,7$ ммоль/л, гиперурикемию – при концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови ≥ 420 мкмоль/л у мужчин и ≥ 360 мкмоль/л у женщин, повышенную концентрацию в сыворотке крови СРБ – при ее содержании более 5 мг/л.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$) или частоты встречаемости признака (n (%)). Для оценки различий количественных данных применяли t-критерий Стьюдента, номинальных дан-

ных – z-критерий. Так как были проведены множественные сравнения, для коррекции значений вероятности ошибки первого рода (p) использовали поправку Бонферрони. Различия сравниваемых показателей при сравнении двух групп считали статистически значимыми при $p < 0,05$, при сравнении трех групп – при $p < 0,017$.

Результаты

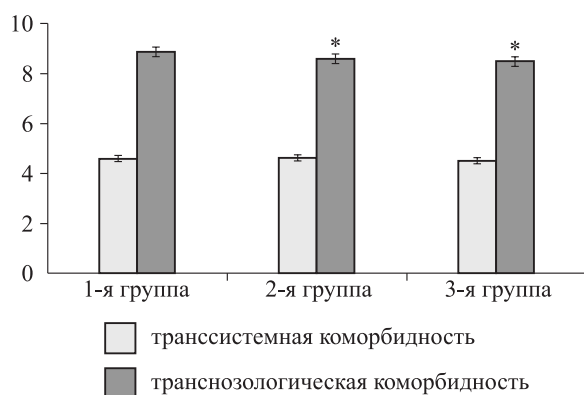
Выявлен высокий уровень транссистемной и транснозологической коморбидности (рисунок). По величине транссистемной коморбидности группы не различались; наиболее высокий показатель транснозологической коморбидности обнаружен у пациентов группы 1 (при наличии 1 кластера факторов: возраста старше 52 лет, ожирения, гипергликемии), статистически значимо превышающий соответствующие показатели в группах 2 и 3.

Сравнительный анализ структуры транснозологической коморбидности показал, что наиболее часто среди других нозологий во всех группах встречаются эссенциальная гипертензия и деформирующие дорсопатии (таблица). Эссенциальная гипертензия наиболее часто встречалась в группе 2 значимо чаще, чем в группе 3. В первой группе частота встречаемости данной нозологии была выше, чем в группе 3. Частота встречаемости деформирующих дорсопатий значимо не различалась в трех группах. Другой наиболее частой нозологией в структуре коморбидности была жировая дегенерация печени (жировой гепатоз), которая у пациентов групп 1 и 2 наблюдалась значимо чаще, чем у лиц группы 3 (в 28,7 %). Примерно в четверти случаев у пациентов групп 1 и 2 отмечались заболевания желчного пузыря и поджелудочной железы – хронический холецистит и хронический панкреатит. У больных группы 3 так же часто, как и у пациентов групп 1 и 2, встречался хронический панкреатит, а хронический

холецистит – значимо чаще, чем у пациентов группы 1. Артрозы в группе 3 встречались статистически значимо, в 2 раза реже, чем в группах 1 и 2. Еще одним частым заболеванием в структуре коморбидности у больных группы 1 был сахарный диабет 2 типа, он наблюдался значимо чаще у пациентов группы 1 в сравнении с лицами групп 2 и 3. Доброкачественные новообразования отмечались значимо чаще у пациентов групп 1 и 2, чем у больных группы 3. Другие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и обмена веществ, крови и кроветворных органов, кожи встречались у пациентов при наличии данных кластеров факторов реже и с одинаковой частотой.

Обсуждение

Нами рассмотрены три кластера факторов риска ХНИЗ, часто встречающихся у пациентов с соматической патологией и, как установлено ранее [3], имеющих наиболее значимую ассоциацию с высокой степенью транснозологической коморбидности. Первый кластер объединил факторы, имеющие наиболее тесную ассоциацию с высокой степенью коморбидности: возраст более 52 лет, ожирение и гипергликемию. Анализ литературы позволил связать факторы внутри данного кластера как возраст-ассоциированные, в патогенезе которых существенную роль играют процессы старения [3]. Ко второму кластеру отнесены факторы, имеющие среднюю степень связи с высокой степенью коморбидности: артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, повышенная сывороточная концентрация СРБ, гиперурикемия. Мы предположили, что они могут быть ассоциированы с процессом хронического системного воспаления. К третьему кластеру отнесены факторы, имеющие значимую, но наименее выраженную связь с высокой степенью коморбидности: гиперхолестеринемия ЛПНП и гипохолестеринемия ЛПВП. Факторы данного кластера характеризуют прежде всего процесс



*Показатели транссистемной и транснозологической коморбидности у пациентов трех групп при наличии того или иного кластера факторов; * – отличие от величины соответствующего показателя группы 1 статистически значимо при $p < 0,001$*

Indicators of transsystemic and transnosological comorbidity in patients of 3 groups in the presence of one or another cluster of factors; $p < 0.001$ compared to the 1st group

Частота встречаемости нозологий в трех группах (n (%))
Frequency of occurrence of nosologies in 3 groups (n (%))

Нозологическая форма	Группа 1 (n = 434)	Группа 2 (n = 108)	Группа 3 (n = 363)	p	
				$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
Эссенциальная гипертензия и гипертензивная болезнь сердца (I10-I13)	393 (90,6)	100 (92,6)	268 (73,8)	0,7522	0,0000
Деформирующая дорсопатия	310 (71,4)	78 (72,2)	255 (70,2)	0,2896	0,7104
Жировая дегенерация печени (жировой гепатоз) (K76.0)	199 (45,9)	42 (38,9)	104 (28,7)	0,2896	0,0000
Хронический холецистит (K 81.1)	112 (25,8)	24 (22,2)	128 (35,3)	0,9153	0,0036
Хронический панкреатит (K 86.0-K86.1)	99 (22,8)	27 (25,0)	74 (20,4)	0,4824	0,4131
Сахарный диабет II (E 11)	98 (22,6)	14 (13,0)	9 (2,5)	0,0579	0,0000
Артрозы (M 15-M19)	98 (22,6)	28 (25,9)	40 (11,0)	0,9823	0,0000
Тубулоинтерстициальные болезни почек (N 10-N16)	58 (13,4)	13 (12,0)	34 (9,4)	0,7624	0,0788
Гастрозофагальная рефлюксная болезнь (K 21)	50 (11,5)	15 (13,9)	58 (16,0)	0,8167	0,0645
Ишемическая болезнь сердца (I 10-I 25)	117 (27,0)	25 (23,1)	82 (22,8)	0,4154	0,1782
Нарушение ритма сердца (I 30-I 49)	30 (6,9)	6 (5,6)	22 (6,1)	0,8827	0,6490
Доброкачественные новообразования (D 10-D 36)	30 (6,9)	10 (9,3)	13 (3,6)	0,5894	0,0400
Язвенная болезнь 12-перстной кишки (K 26)	24 (5,5)	7 (6,5)	29 (8,0)	0,9031	0,1580
Вторичная гипертензия (I 15)	3 (0,7)	8 (7,4)	2 (0,6)	0,9099	0,8616
Хроническая обструктивная болезнь легких (J 44)	21 (4,8)	5 (4,6)	22 (6,1)	0,6696	0,4184
Хронический бронхит (J 41 – J 42)	17 (3,9)	6 (5,6)	13 (3,6)	0,3826	0,8246
Бронхиальная астма (J 45-J46)	16 (3,7)	4 (3,7)	10 (2,8)	0,4765	0,4781
Гипотиреоз (E 02-E 03)	13 (3)	7 (6,5)	6 (1,7)	0,4348	0,2331
Хронические вирусные гепатиты (B18)	7 (1,6)	3 (2,8)	3 (0,8)	0,2781	0,3086
Ревматические пороки сердца (I 05-I08)	6 (1,4)	2 (1,9)	2 (0,6)	0,3795	0,2666
Язвенная болезнь желудка (K 25)	5 (1,2)	3 (2,8)	7 (1,9)	0,5712	0,4210
Тиреоидит (E 06)	5 (1,2)	1 (0,9)	2 (0,6)	0,5894	0,3787
Железодифицитная анемия (D 50)	3 (0,7)	0	3 (0,8)	0,3832	0,8702
Псориаз (L 40)	3 (0,7)	2 (1,9)	3 (0,8)	0,0872	0,8702
Сахарный диабет I (E 10)	2 (0,5)	1 (0,9)	0	0,8971	0,1773
Атопический дерматит (L 20)	2 (0,5)	0	0	0,4615	0,1773
Тиреотоксикоз (E 05)	1 (0,2)	1 (0,9)	2 (0,6)	0,4812	0,3621
					1,0000

атеросклеротического поражения сосудов. Таким образом, нами выделены три кластера факторов, объединенных общими патогенетическими процессами и значимо связанных с коморбидностью; как показало настоящее исследование, все они ассоциированы с высокой степенью транснозологической и транссистемной коморбидности.

В литературе представлены результаты лишь отдельных исследований, в которых изучалось влияние некоторых метаболических нарушений (избыточной массой тела, ожирения) на распространенность и выраженность коморбидности [5, 6]. Так, согласно данным метаанализа 16 проспективных когортных исследований из США и Европы (всего 120 813 человек), по сравнению с людьми с нормальным весом у лиц с избыточной массой тела риск развития кардиометаболической коморбидности вдвое больше, для лиц с ожирением I степени – почти в 5 раз и для лиц с ожирением II и III степеней – почти в 15 раз [5]. На основании исследования, выполненного в США на выборке в 14 243 человек, сделан вывод о том, что более 1/10 взрослого населения США в возрасте ≥ 40 лет страдают повышенной степенью тяжести коморбидности, связанной с ожирением [6]. Вместе с тем результаты исследований особенностей выраженности и структуры коморбидности при наличии кластеров факторов риска ХНИЗ в литературе отсутствуют.

Мы установили, что наибольшая выраженность транснозологической коморбидности отмечается у пациентов при наличии первого кластера факторов: возраста более 52 лет, ожирения и гипергликемии. Сравнительный анализ частоты встречаемости отдельных нозологий у пациентов трех групп показал сходство структуры коморбидности у пациентов при наличии первого (возраст более 52 лет, ожирение, гипергликемия), второго (артериальная гипертензия, гиперурикемия, гипертриглицеридемия, повышение концентрации СРБ) и третьего кластера факторов (повышение содержания холестерина ЛПНП, снижение уровня холестерина ЛПВП). Наиболее часто встречающимися заболеваниями в структуре транснозологической коморбидности при наличии всех рассмотренных кластеров факторов являлись эссенциальная гипертензия, деформирующие дорсопатии, жировая дегенерация печени (жировой гепатоз). Во всех трех группах помимо данных нозологий отмечалась высокая частота встречаемости (примерно, в 1/4 случаев) хронического холецистита, панкреатита, артрозов; у пациентов группы 1, кроме того, сахарного диабета 2 типа.

Анализ патогенетических особенностей нозологий, наиболее часто представленных при наличии рассмотренных кластеров факторов,

позволяет говорить о том, что в развитии этих заболеваний существенную роль могут играть дисрегуляторные, сосудистые и метаболические нарушения, связанные с окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, системным и внутрисосудистым воспалением. Так, известно, что в основе формирования эссенциальной гипертензии лежит активация симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, повышение жесткости и ремоделирование сосудов, эндотелиальная дисфункция [7]. Значимыми механизмами в патогенезе эссенциальной гипертензии могут быть и иммуновоспалительные процессы [8]. Деформирующие дорсопатии связаны с дегенеративными-дистрофическими процессами, хроническим асептическим воспалением [9]. В патогенезе жировой дегенерации печени существенную роль играют нарушение метаболизма липидов и углеводов, окислительный стресс, хроническое системное воспаление [10].

Вместе с тем анализ литературных данных позволяет говорить о том, что каждый из рассмотренных нами факторов риска может приводить к нарушению функции САС и РААС, эндотелиальной дисфункции с повышением вазоконстрикции и ослаблением вазодилатации, развитию окислительного стресса, системного и внутрисосудистого воспаления, атеросклероза. Так, в частности, при ожирении имеются множественные сосудистые, метаболические нарушения, проявления окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, которые тесно связаны с хроническим системным воспалением, нарушением регуляторной функции нервной и эндокринной систем (активацией САС и РААС), гиперинсулинемией и гиперлептинемией [11–13]. Гипергликемия также способствует активации свободнорадикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах и других клетках и приводит к развитию окислительного стресса, прогрессированию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [14, 15]. Артериальная гипертензия ассоциирована с усилением окислительного стресса, прогрессированием эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [16, 17]. Другие рассмотренные нами факторы (гиперурикемия, дислипидемия, повышение С-реактивного белка) также ассоциированы с воспалением, эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом [18, 19].

При кластеризации факторов, вероятно, происходит взаимное усиление реализации неблагоприятных дисрегуляторных, сосудистых и метаболических эффектов отдельных факторов. При этом в нашем исследовании показано, что

наиболее неблагоприятным сочетанием факторов, сопряженным с наиболее высокой степенью трансназологической коморбидности, может выступать кластеризация факторов: возраст более 52 лет, ожирение и гипергликемия.

Полученные в данном исследовании знания об особенностях выраженности и структуры коморбидности при наличии рассмотренных кластеров факторов риска ХНИЗ (особенно кластера, включающего возраст более 52 лет, ожирение, гипергликемию, и кластера, включающего артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию, гиперурикемию, повышенную сывороточную концентрацию СРБ) могут послужить в дальнейшем основой для разработки эффективных программ профилактики, раннего выявления и лечения сочетанной патологии у пациентов терапевтического профиля.

Ограничение исследования связано с тем, что оно проведено с привлечением только пациентов – жителей Сибири, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении.

Заключение

Среди кластеров факторов, ассоциированных с коморбидностью, наиболее значимыми являются следующие: возраст более 52 лет, ожирение, гипергликемия; артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, повышенная сывороточная концентрация СРБ.

Список литературы

1. Ефремов Л.И., Комиссаренко И.А. Метаболический континуум и полиморбидность в гериатрии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2014;(6):4–7.
2. Sao R., Aronow W.S. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch. Med. Sci.* 2018;14(6):1233–1244. doi: 10.5114/aoms.2017.68821
3. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я., Селяницкая В.Г. Кластеры факторов риска коморбидности у пациентов с соматической патологией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):218–225. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240623
4. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Поспелова Т.И. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней. *Клин. мед.* 2013;91(6):26–29.
5. Kivimäki M., Kuosma E., Ferrie J.E., Luukkonen R., Nyberg S.T., Alfredsson L., Batty G.D., Brunner E.J., Fransson E., Goldberg M., ... Jokela M. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA

and Europe. *Lancet Public Health.* 2017;19(2):277–285. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30074-9

6. Pollack L.M., Wang M., Leung M., Yee M., Colditz G., Herrick C., Chang S.H. Obesity-related multimorbidity and risk of cardiovascular disease in the middle-aged population in the United States. *Prev. Med.* 2020;139:106225. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106225

7. Василевский Д.И., Баландов С.Г., Анисимова К.А., Завгородняя М.В. Патогенез артериальной гипертензии (лекция). *Рос. биомед. исслед.* 2020;5(3):59–62.

8. Мордовин В.Ф., Зюбанова И.В., Манукян М.А., Доржиева И.К., Вторушина А.А., Хунхинова С.А., Фальковская А.Ю. Роль иммуновоспалительных механизмов в патогенезе артериальной гипертонии. *Сиб. ж. клин. и эксперим. мед.* 2023;38(1):21–27. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27

9. Михайлов А.Н., Малевич Э.Е., Копыток Е.С. Актуальные вопросы клинко-рентгенологической диагностики шейных дегенеративно-дистрофических дорсопатий. *Мед. новости.* 2023;(4):11–20.

10. Салль Т.С., Щербакова Е.С., Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Бакулин И.Г., Демьянова Е.В. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактик. мед.* 2021;24(4):120–131. doi: 10.17116/profmed202124041120

11. Shariq O., McKenzie T. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland. Surg.* 2020;9(1):80–93. doi: 10.21037/gs.2019.12.03

12. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2021;320(3):375–391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020

13. Покровская Е.В., Шестакова Е.А., Шестакова М.В. Эндотелиальная дисфункция у лиц с ожирением при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа: оценка специфических маркеров. *Сах. диабет.* 2023;26(5):439–445. doi: 10.14341/DM13088

14. Meza C.A., La Favor J.D., Kim D.H., Hickner R.C. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(15):3775. doi: 10.3390/ijms20153775

15. An Y., Xu B.T., Wan S.R., Ma X.M., Long Y., Xu Y., Jiang Z.Z. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023;22(1):237. doi: 10.1186/s12933-023-01965-7

16. Пизов А.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза. *Мед. алфавит.* 2019;(4):28–33. doi: 10.33667/2078-5631-2019-435(410)-28-33

17. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез,

фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. М.: ПатиСС, 2020. 298 с.

18. Zaric B., Obradovic M., Trpkovic A., Banach M., Mikhailidis D.P., Isenovic E.R. Endothelial dysfunction in dyslipidaemia: molecular mechanisms and clinical implications. *Curr. Med. Chem.* 2020;27(7):1021–1040. doi: 10.2174/0929867326666190903112146

19. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Самсонов Н.С. Бессимптомная гиперурикемия: очевидное, спорное, гипотетическое. *Профилактик. мед.* 2023;26(7):103–109. doi:10.17116/profmed202326071103

References

1. Efremov L.I., Komissarenko I.A. Metabolic continuum and polymorbidity in geriatrics. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2014;(6):4–7. [In Russian].

2. Sao R., Aronow W.S. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis. *Arch. Med. Sci.* 2018;14(6):1233–1244. doi: 10.5114/aoms.2017.68821

3. Sevost'yanova E.V., Nikolaev Yu.A., Mitrofanov I.M., Polyakov V.Ya., Seljatitskaja V.G. Clusters of risk factors for the development of comorbidity in patients with somatic pathology. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(6):218–225. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240623

4. Mitrofanov I.M., Nikolaev Yu.A., Dolgova N.A., Pospelova T.I. Regional features of present-day polymorbidity of internal diseases. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2013;91(6):26–29. [In Russian].

5. Kivimäki M., Kuosma E., Ferrie J.E., Luukkonen R., Nyberg S.T., Alfredsson L., Batty G.D., Brunner E.J., Fransson E., Goldberg M., ... Jokela M. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health.* 2017;19(2):277–285. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30074-9

6. Pollack L.M., Wang M., Leung M., Yee M., Colditz G., Herrick C., Chang S.H. Obesity-related multimorbidity and risk of cardiovascular disease in the middle-aged population in the United States. *Prev. Med.* 2020;139:106225. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.106225

7. Vasilevskiy D.I., Balandov S.G., Anisimova K.A., Zavgorodnyaya M.V. Pathogenesis of arterial hypertension (Lecture). *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya = Russian Biomedical Research.* 2020;5(3):59–62. [In Russian].

8. Mordovin V.F., Zyubanova I.V., Manukyan M.A., Dorzhieva I.K., Vtorushina A.A., Khunkhinova S.A., Fal'kovskaya A.Yu. The role of immune-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of hypertension. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experi-*

mental Medicine. 2023;38(1):21–27. [In Russian]. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-21-27

9. Mikhaylov A.N., Malevich E.E., Kopytok E.S. Topical issues of clinical and radiological diagnosis of cervical degenerative-dystrophic dorsopathies. *Medit-sinskie novosti = Medical News.* 2023;(4):11–20. [In Russian].

10. Sall T.S., Shcherbakova E.S., Sitkin S.I., Vakhtov T.Ya., Bakulin I.G., Demyanova E.V. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2021;24(4):120–131. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed202124041120

11. Shariq O., McKenzie T. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. *Gland. Surg.* 2020;9(1):80–93. doi: 10.21037/gs.2019.12.03

12. Kawai T., Autieri M.V., Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2021;320(3):375–391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020

13. Pokrovskaya E.V., Shestakova E.A., Shestakova M.V. Endothelial dysfunction in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus or normoglycemia: assessment of specific markers. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2023;26(5):439–445. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13088

14. Meza C.A., La Favor J.D., Kim D.H., Hickner R.C. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(15):3775. doi: 10.3390/ijms20153775

15. An Y., Xu B.T., Wan S.R., Ma X.M., Long Y., Xu Y., Jiang Z.Z. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023;22(1):237. doi: 10.1186/s12933-023-01965-7

16. Pizov A.V., Pizov N.A., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2019;(4):28–33. [In Russian]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33

17. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kuharchuk V.V. Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease. Genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnostics, therapy, comorbidity. Moscow: PatiSS, 2020. 298 p. [In Russian].

18. Zaric B., Obradovic M., Trpkovic A., Banach M., Mikhailidis D.P., Isenovic E.R. Endothelial dysfunction in dyslipidaemia: molecular mechanisms and clinical implications. *Curr. Med. Chem.* 2020;27(7):1021–1040. doi: 10.2174/0929867326666190903112146

19. Shabalin V.V., Grinshteyn Yu.I., Ruf R.R., Samsonov N.S. Asymptomatic hyperuricemia: obvious, controversial, hypothetical. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2023;26(7):103–109. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed202326071103

Информация об авторах:

Севостьянова Евгения Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Николаев Юрий Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru

Митрофанов Игорь Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim07@mail.ru

Поляков Владимир Яковлевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9606-2331 e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru

Information about the authors:

Evgeniya V. Sevostyanova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1132-3801, e-mail: luck.nsk@rambler.ru

Yuriy A. Nikolaev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1690-6080, e-mail: nicol@centercem.ru

Igor M. Mitrofanov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2032-9738, e-mail: mim07@mail.ru

Vladimir Ya. Polyakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9606-2331 e-mail: vpolyakov15@mail.ru

Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289,
e-mail: vgSelyatitskaya@frcftm.ru

Поступила в редакцию 06.03.2025

После доработки 17.04.2025

Принята к публикации 06.07.2025

Received 06.03.2025

Revision received 17.04.2025

Accepted 06.07.2025

Связь полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с риском развития инфаркта миокарда: результаты одноцентрового одномоментного исследования

О.Н. Хрячкова, М.В. Хуторная, А.В. Сеницкая, М.А. Асанов, А.О. Поддубняк, М.Ю. Сеницкий, В.В. Кашталап

*НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, б-р им. Академика Л.С. Барбараша, 6*

Резюме

Цель исследования – определить связь полиморфных вариантов генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с развитием инфаркта миокарда. **Материал и методы.** Молекулярно-генетическое исследование, включающее выделение геномной ДНК и типирование однонуклеотидных полиморфных вариантов методом ПЦР-анализа с детекцией в режиме реального времени, проведено 146 пациентам, перенесшим инфаркт миокарда (ИМ), и 300 относительно здоровым лицам. Для оценки риска развития ИМ исследованы частоты аллелей и генотипов по 12 однонуклеотидным полиморфным вариантам генов *IGF1R*, *INS*, *LEP*, *LEPR*, *LIPC*, *LPA*, *APOE*, *APOB*. **Результаты.** Установлено, что высокий риск развития ИМ ассоциирован независимо от пола с носительством генотипов, содержащих редкий аллель: Т/Т и G/T rs6725189 гена *APOB* ($p < 0,0001$), G/G и A/G rs1137100 гена *LEPR* ($p < 0,0001$) и Т/Т rs1800588 гена *LIPC* ($p = 0,0023$). У мужчин риск развития ИМ выше в 1,5 раза, чем у женщин, при носительстве гомозиготного генотипа по редкому аллелю полиморфных локусов rs1800588 гена *LIPC* ($p = 0,0064$) и rs6725189 гена *APOB* ($p < 0,0001$). Носительство аллеля А rs689 гена *INS* ($p = 0,024$) и аллеля С rs429358 гена *APOE* ($p = 0,024$) повышает вероятность развития ИМ у мужчин в 2 раза. В свою очередь, генотипы А/Г и G/G полиморфного варианта rs1137101 гена *LEPR* ассоциированы со сниженным риском развития ИМ ($p = 0,0003$). Пациенты с ИМ и носительством гомозиготного генотипа С/С однонуклеотидного полиморфного варианта rs7412 гена *APOE* характеризуются более высоким уровнем липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови ($p = 0,0091$), и эта зависимость более выражена у мужчин ($p = 0,044$). У пациентов с ИМ мужского пола и гомозиготных по редкому аллелю А полиморфного варианта rs689 гена *INS* зафиксировано увеличение содержания глюкозы натощак ($p = 0,01$). **Заключение.** Носительство редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах генов метаболизма липидов (rs1137100 *LEPR*, rs6725189 *APOB*, rs1800588 *LIPC* и rs429358 *APOE*) и углеводов (rs689 *INS*) ассоциировано с высоким риском развития ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетический маркер риска, полиморфный вариант, метаболизм липидов, метаболизм углеводов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0002.

Автор для переписки. Кашталап В.В., e-mail: v_kash@mail.ru

Для цитирования. Хрячкова О.Н., Хуторная М.В., Сеницкая А.В., Асанов М.А., Поддубняк А.О., Сеницкий М.Ю., Кашталап В.В. Связь полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с риском развития инфаркта миокарда: результаты одноцентрового одномоментного исследования. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):253–261. doi: 10.18699/SSMJ20250427

Association of polymorphic variants of a number of candidate genes for lipid and carbohydrate metabolism with the risk of myocardial infarction: results of a single-center, cross-sectional study

O.N. Khryachkova, M.V. Khutornaya, A.V. Sinitskaya, M.A. Asanov, A.O. Poddubnyak, M.Yu. Sinitskiy, V.V. Kashtalap

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Academician Barbarash blvd., 6

Abstract

Aim of the study was to determine the association of polymorphic variants of lipid and carbohydrate metabolism genes with the risk of myocardial infarction. **Material and methods.** 146 patients with myocardial infarction and 300 relatively healthy donors were recruited for the molecular genetic study including isolation of genomic DNA and genotyping of single-nucleotide polymorphic variants by real-time PCR. To assess the myocardial infarction risk, the frequencies of alleles and genotypes for 12 single-nucleotide polymorphic variants in the *IGF1R*, *INS*, *LEP*, *LEPR*, *LIPC*, *LPA*, *APOE* and *APOB* genes were studied. **Results.** It was found that the increased myocardial infarction risk is associated with the genotypes T/T and G/T of rs6725189 variant in the *APOB* gene ($p < 0.0001$); G/G and A/G of rs1137100 variant in the *LEPR* gene ($p < 0.0001$) and T/T of rs1800588 variant in the *LIPC* gene ($p = 0.0023$) regardless of gender. In men, the myocardial infarction risk is 1.5-fold higher than in women when carrying a homozygous genotype for a rare allele of the polymorphic loci rs1800588 in the *LIPC* gene ($p = 0.0064$) and rs6725189 in the *APOB* gene ($p < 0.0001$). Carriage of the A allele of rs689 variant in the *INS* gene ($p = 0.024$) and the C allele of rs429358 variant in the *APOE* gene ($p = 0.024$) increases the myocardial infarction risk in men by two times. At the same time, the A/G and G/G genotypes of the rs1137101 polymorphic variant in the *LEPR* gene are associated with a reduced myocardial infarction risk ($p = 0.0003$). Myocardial infarction patients carrying the C/C genotype of rs7412 variant in the *APOE* gene are characterized by higher serum blood level of LDL ($p = 0.0091$), and this tendency is more pronounced in men ($p = 0.044$). In male patients with myocardial infarction carrying the homozygous for the rare allele A of the polymorphic variant rs689 in the *INS* gene, higher fasting glucose levels were recorded ($p = 0.01$). **Conclusions.** Carriage of rare alleles in individual polymorphic sites of the genes of lipid (rs1137100 *LEPR*, rs6725189 *APOB*, rs1800588 *LIPC* and rs429358 *APOE*) and carbohydrate metabolism (rs689 *INS*) is associated with an increased risk of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, genetic risk marker, polymorphic variant, lipid metabolism, carbohydrate metabolism.

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

Financing. This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0002.

Correspondence author. Kashtalap V.V., e-mail: v_kash@mail.ru

Citation. Khryachkova O.N., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskiy M.Yu., Kashtalap V.V. Association of polymorphic variants of a number of candidate genes for lipid and carbohydrate metabolism with the risk of myocardial infarction: results of a single-center, cross-sectional study. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):253–261. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250427

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) продолжает занимать значимое место среди причин заболеваемости, инвалидизации и смерти в развитых странах мира [1, 2]. В этой связи несомненный научный интерес представляют поиск и идентификация наследственных факторов риска его развития, что в перспективе позволит оптимизировать и персонализировать программы первичной профилактики ИМ у пациентов с наличием таких генетических детерминант. Выявление генов, в значительной степени связанных с атерогенезом (гены метаболизма липидов и углеводов), является одним из основных направлений изучения патогенеза ИМ [3]. Ранее нами изучены эффекты генов *LEP* и *LEPR* в отношении связи с риском развития коронарного атеротромбоза и с концентрацией лептина и его рецептора в сыворотке

крови у пациентов с ИМ [4], а также роль некоторых генетических маркеров систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в отношении риска развития ИМ [5]. В настоящем исследовании нами выбраны 12 полиморфных вариантов 8 генов регуляции метаболизма липидов и углеводов для определения их вклада в развитие ИМ.

Цель исследования – определить связь полиморфных вариантов генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов с развитием ИМ.

Материал и методы

Работа проведена в рамках регистрового исследования, выполненного на базе инфарктного отделения Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша, и одобрена локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сер-

дечно-сосудистых заболеваний (протокол № 63 от 05.03.2013). В исследование включено 146 пациентов, из них 108 (74 %) мужчин и 38 (26 %) женщин, с верифицированным диагнозом острый ИМ. Всем больным экстренно выполнена диагностическая коронарография с последующей успешной чрескожной реваскуляризацией инфаркт-связанной коронарной артерии. Возраст пациентов составил 57 [51; 64] лет. Женщины были старше мужчин и имели значительно более высокую частоту артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, стенокардии и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет 2 типа, ожирение), а также более высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,05$). Анамнестические и клинические данные пациентов с ИМ представлены в табл. 1. В качестве группы сравнения для генетического анализа выступали участники эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ – 300 условно здоровых жителей Кемеровской области – Кузбасса в отношении сердечно-сосудистой системы в возрасте 53 [21; 80] года, из них 110 мужчин и 190 женщин. Все

обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое осуществлялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и использовании их генетического материала.

ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови пациентов выделяли фенол-хлороформной экстракцией. Измерение концентрации и оценка степени чистоты ДНК проверялись на спектрофотометре сверхмалого объема NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Средняя концентрация ДНК составила 100 нг/мкл, соотношение значений поглощения при длине волн A_{260}/A_{280} нм – 1,8. Для генотипирования отобрано 12 полиморфных вариантов 8 генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов (табл. 2). Амплификация исследуемых полиморфных вариантов проводилась по протоколу производителя зондов TaqMan (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЦР в режиме реального времени на анализаторе ViiA™ 7 (Applied Biosystems, США).

Статистический анализ выполнен с использованием электронного ресурса SNPStats (<https://>

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМ

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with myocardial infarction

Показатель	Общая выборка ($n = 146$)	Мужчины ($n = 108$)	Женщины ($n = 38$)	p
Возраст, лет	57 [51; 64]	55 [50; 62]	65 [57; 70]	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	27 [25; 31]	27 [25; 30]	29 [26; 32]	0,0829
Артериальная гипертензия, n (%)	117 (80,1)	81 (75)	36 (94,7)	0,0085
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	20 (13,7)	99 (8,3)	11 (28,9)	<0,0001
Стенокардия, n (%)	46 (31,5)	27 (25)	19 (50)	0,0080
Фракция выброса левого желудочка, %	50 [48; 56]	50 [48; 55]	52 [46; 58]	0,5435
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	5 (3,4)	3 (2,8)	2 (5,3)	0,6052
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	31 (21,2)	17 (15,7)	14 (36,8)	0,0122
Ожирение, n (%):	45 (30,8)	27 (25)	18 (47,4)	0,0181
1-я степень	34 (23,3)	20 (18,5)	14 (36,8)	0,0380
2-я степень	7 (4,8)	5 (4,6)	2 (5,3)	0,9999
3-я степень	4 (2,7)	2 (1,9)	2 (5,3)	0,2779
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,3]	5,3 [4,6; 6,1]	5,8 [4,6; 6,5]	0,2421
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,72 [1,20; 2,41]	1,82 [1,18; 2,50]	1,56 [1,31; 2,07]	0,3944
Содержание ЛПНП, ммоль/л	3,11 [2,49; 4,06]	3,02 [2,28; 3,93]	3,77 [2,83; 4,27]	0,0054
Содержание ЛПВП, ммоль/л	1,10 [0,88; 1,33]	1,08 [0,87; 1,23]	1,15 [0,90; 1,51]	0,1424
Содержание глюкозы, ммоль/л	7,3 [5,9; 9,2]	6,9 [5,8; 8,4]	8,4 [6,1; 12,0]	0,0023

Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 2. Характеристика изучаемых полиморфных вариантов генов-кандидатов метаболизма липидов и углеводов**Table 2.** Characteristics of the studied polymorphic variants of candidate genes of lipid and carbohydrate metabolism

Ген	Белок	Полиморфизм	Нуклеотидная замена	Место локализации	Аминокислотная замена
<i>IGF1R</i>	Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа	rs2229765	G→A	Экзон	Glu1043Asp
<i>INS</i>	Инсулин	rs689	A→T	Интрон	–
<i>LEP</i>	Лептин	rs7799039	G→A	NA	–
<i>LEPR</i>	Рецептор лептина	rs1137101	A→G	Экзон	Gln223Arg
		rs1137100	A→G	Экзон	Lys109Arg
<i>LIPC</i>	Печеночная триацилглицеринлипаза	rs1800588	C→T	Интрон	–
<i>LPA</i>	Аполипопротеин А	rs10455872	A→G	Интрон	–
<i>APOE</i>	Аполипопротеин Е	rs429358	T→C	Экзон	Cys130Arg
		rs769452	T→C	Экзон	Leu46Pro
		rs7412	C→T	Экзон	Arg176Cys
<i>APOB</i>	Аполипопротеин В	rs1042031	C→T	Экзон	Glu4181Ter
		rs6725189	G→T	NA	–

www.snpstats.net) и программного обеспечения GraphPad Prism 8.0. Соответствие наблюдаемых генотипических частот равновесию Харди – Вайнберга (HWE) проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Нормальность распределения количественных данных оценивали с использованием критерия Колмогорова – Смирнова, статистическую значимость различий двух и трех независимых групп – с помощью U-критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса с поправкой на множественные сравнения соответственно. Количественные величины представлены медианой, первым и третьим квартилем (Me [Q1; Q3]), категориальные показатели – в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Попарное сравнение категориальных показателей и частот генотипов между группами сравнения проводили с помощью теста χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность или точного теста Фишера, когда значения были ≤ 5 . Для оценки риска вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) для ОШ по трем моделям наследования (доминантной, рецессивной, овердоминантной). На основании наименьшего значения информационного критерия Акаике (Akaike information criterion, AIC) выбирали наиболее вероятную модель наследования. Все различия в исследовании признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение частот генотипов по 12 изучаемым полиморфным вариантам соответствовало

теоретически ожидаемому согласно равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$) в обеих группах. Сравнительный анализ частот генотипов между пациентами с ИМ и здоровыми лицами показал статистически значимые ассоциации по четырём полиморфным локусам генов метаболизма липидов (табл. 3). Определено, что гомозиготный генотип Т/Т полиморфного варианта rs1800588 гена печеночной триацилглицеринлипазы (*LIPC*) статистически значимо коррелирует с повышенным риском развития ИМ по рецессивной модели наследования (ОШ = 3,06, 95 % ДИ 1,49–6,29; $p = 0,0023$), а наличие редкого аллеля Т варианта rs6725189 гена аполипопротеина В (*APOB*) повышает вероятность развития ИМ более чем в 5 раз, как при носительстве гомозиготного (ОШ = 9,62, 95 % ДИ 4,98–18,59; $p < 0,0001$ по рецессивной модели наследования), так и гетерозиготного генотипа (ОШ = 5,27, 95 % ДИ 3,43–8,11; $p < 0,0001$ по овердоминантной модели наследования). Также риск развития ИМ увеличивается в 4–7 раз при носительстве патологического аллеля А варианта rs1137100 гена рецептора лептина (*LEPR*) как по доминантной (наличие генотипов А/Г-Г/Г: ОШ = 3,79, 95 % ДИ 2,39–6,01; $p < 0,0001$), так и по рецессивной модели наследования (наличие генотипов Г/Г: ОШ = 7,39, 95 % ДИ 4,05–13,50; $p < 0,0001$) независимо от возраста и пола. В свою очередь генотипы А/Г и Г/Г полиморфного варианта rs1137101 гена *LEPR* ассоциированы со сниженным риском развития ИМ по доминантной модели наследования (ОШ = 0,46, 95 % ДИ 0,31–0,70; $p = 0,0003$). По остальным исследуе-

Таблица 3. Связь полиморфных вариантов генов метаболизма липидов и углеводов с риском развития ИМ

Table 3. Association of polymorphic variants of lipid and carbohydrate metabolism genes with the risk of developing myocardial infarction

Ген	Полиморфизм	Модель наследования, ОШ (95 % ДИ); <i>p</i> ; AIC			HWE, <i>p</i>
		Доминантная	Рецессивная	Овердоминантная	
<i>IGF1R</i>	rs2229765	0,84 (0,55–1,28); 0,42; 566,6	0,74 (0,44–1,26); 0,27; 566	1,02 (0,69–1,52); 0,92; 567,2	0,7
<i>INS</i>	rs689	1,20 (0,80–1,78); 0,38; 566,4	0,97 (0,45–2,12); 0,95; 567,2	1,22 (0,81–1,3); 0,34; 566,3	0,53
<i>LEP</i>	rs7799039	0,85 (0,56–1,30); 0,46; 566,7	1,07 (0,67–1,71); 0,77; 567,1	0,83 (0,55–1,23); 0,35; 566,3	0,09
<i>LIPC</i>	rs1800588	1,19 (0,80–1,77); 0,4; 567,3	3,06 (1,49–6,29); 0,0023; 558,7	0,84 (0,55–1,27); 0,4; 567,3	0,32
<i>LEPR</i>	rs1137101	0,46 (0,31–0,70); 0,0003; 558	0,42 (0,24–0,75); 0,0018; 557,5	0,81 (0,54–1,20); 0,29; 566,1	0,5
	rs1137100	3,79 (2,39–6,01); < 0,0001; 531	7,39 (4,05–13,50); < 0,0001; 518,7	1,17 (0,78–1,73); 0,45; 566,6	0,84
<i>LPA</i>	rs10455872	1,22 (0,61–2,43); 0,58; 567,7			1
<i>APOE</i>	rs429358	1,54 (0,98–2,44); 0,065; 562,4	3,54 (0,83–15,00); 0,08; 562,7	1,38 (0,86–2,21); 0,19; 564	0,52
	rs7412	0,82 (0,47–1,44); 0,48; 565,3	0,00 (0,00–NA); 0,37; 565	0,84 (0,48–1,48); 0,54; 565,4	0,5
	rs769452	0,00 (0,00–NA); 0,12; 565,6			1
<i>APOB</i>	rs1042031	0,74 (0,47–1,17); 0,19; 564,1	1,04 (0,35–3,09); 0,95; 565,8	0,72 (0,45–1,16); 0,17; 563,8	0,15
	rs6725189	NA (0,00–NA); < 0,0001 511	9,62 (4,98–18,59); < 0,0001; 510,2	5,27 (3,43–8,11); < 0,0001; 503,4	0,35

Примечание. AIC – критерий для выбора наиболее вероятной модели наследования; NA – нет данных; полужирный шрифт – рискованный эффект; курсив – протективный эффект.

мым полиморфным локусам не обнаружено статистически значимых различий между выборкой больных ИМ и контрольной группой.

После стратификации выборки по полу установлено, что у мужчин повышается вероятность развития ИМ в 2 раза при носительстве рискованных генотипов по полиморфным вариантам локусов rs429358 гена *APOE* (T/C-C/C) и rs689 гена *INS* (A/T-A/A); в подгруппе женщин данных ассоциаций не выявлено (табл. 4). Также подтверждена статистически значимая ассоциация с развитием ИМ в отношении полиморфных вариантов rs1137100 (рискованный эффект) и rs1137101 (протективный эффект) гена *LEPR*, rs6725189 (рискованный эффект) гена *APOB* и rs1800588 (риско-

вый эффект) гена *LIPC* независимо от половой принадлежности. При этом у мужчин риск развития ИМ в 1,5 раза выше, чем у женщин, при носительстве редкого гомозиготного генотипа по полиморфным локусам rs1800588 гена *LIPC* и rs6725189 гена *APOB*.

При анализе связи показателей липидограммы у пациентов с ИМ с генетическими маркерами выявлены ассоциации с уровнем ЛПНП и ЛПВП: пациенты с ИМ и носительством гомозиготного генотипа C/C однонуклеотидного полиморфизма rs7412 гена *APOE* характеризуются более выраженным повышением концентрации ЛПНП, чем лица с гетерозиготным генотипом (табл. 5). Данная ассоциация также сохраняется у пациентов мужского

Таблица 4. Связь полиморфных вариантов генов метаболизма липидов и углеводов с риском развития ИМ в зависимости от пола**Table 4.** Association of polymorphic variants of lipid and carbohydrate metabolism genes with the risk of developing myocardial infarction depending on gender

Пол	Генотип	Группа сравнения, <i>n</i> (%)	Пациенты с ИМ, <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
s689 <i>INS</i> (A>T)					
Мужчины	T/T	68 (62,4)	51 (47,2)	1,85 (1,08–3,18)	0,024
	A/T-A/A	41 (37,6)	57 (52,8)		
rs1800588 <i>LIPC</i> (C>T)					
Мужчины	T/T	2 (1,8)	11 (10,2)	6,12 (1,32–28,32)	0,0064
	C/C-C/T	108 (98,2)	97 (89,8)		
Женщины	T/T	12 (6,3)	8 (21)	3,96 (1,49–10,48)	0,0086
	C/C-C/T	178 (93,7)	30 (79)		
rs1137101 <i>LEPR</i> (A>G)					
Мужчины	G/G	30 (27,5)	12 (11,1)	0,33 (0,16–0,68)	0,0019
	A/A-A/G	79 (72,5)	96 (88,9)		
Женщины	A/A	51 (26,8)	23 (60,5)	0,24 (0,12–0,49)	0,0001
	A/G-G/G	139 (73,2)	15 (39,5)		
rs1137100 <i>LEPR</i> (A>G)					
Мужчины	G/G	8 (7,3)	35 (32,4)	6,05 (2,65–13,81)	<0,0001
	A/A-A/G	101 (92,7)	73 (67,6)		
Женщины	G/G	9 (4,7)	10 (26,3)	7,18 (2,68–19,23)	0,0001
	A/A-A/G	181 (95,3)	28 (73,7)		
rs429358 <i>APOE</i> (T>C)					
Мужчины	T/T	93 (84,5)	77 (72)	2,13 (1,09–4,15)	0,024
	T/C-C/C	17 (15,4)	30 (28)		
rs6725189 <i>APOB</i> (G>T)					
Мужчины	G/T	31 (28,2)	78 (72,2)	6,63 (3,67–11,97)	<0,0001
	G/G-T/T	79 (71,8)	30 (27,8)		
Женщины	G/T	60 (31,6)	23 (62,2)	3,56 (1,71–7,40)	0,0005
	G/G-T/T	130 (68,4)	14 (37,8)		

пола ($p = 0,044$), однако у женщин она не достигает статистической значимости. Более высокий уровень ЛПВП отмечен у пациентов с носительством генотипа A/A варианта rs1137100 гена *LEPR*. Ассоциаций генотипов с содержанием общего холестерина и триглицеридов не установлено.

При разделении пациентов в зависимости от уровня биохимических показателей показана только одна ассоциация генетического полиморфизма с содержанием глюкозы натощак при поступлении: более высокий уровень выявлен у гомозигот по редкому аллелю А полиморфно-

Таблица 5. Ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с содержанием ЛПНП и ЛПВП (ммоль/л) у пациентов с ИМ**Table 5.** Associations of polymorphic variants of the studied genes with low and high lipoprotein content (mmol/l) in patients with myocardial infarction

Группа	Ген, полиморфизм	Признак	Генотип			p
Общая	<i>LEPR</i> rs1137100	Содержание ЛПВП	A/A 1,15 [0,99; 1,52]	A/G 0,99 [0,86; 1,20]	G/G 1,10 [0,83; 1,44]	0,026
	<i>APOE</i> rs7412	Содержание ЛПНП	C/C 3,35 [2,74; 4,17]	C/T 2,52 [1,11; 3,43]	–	0,0091
Мужчины	<i>APOE</i> rs7412	Содержание ЛПНП	C/C 3,08 [2,40; 3,95]	C/T 2,43 [0,95; 3,71]	–	0,044

го варианта rs689 гена *INS* (ОШ = 2,88, 95 % ДИ 1,24–6,70; $p = 0,01$). Других связей не установлено.

Обсуждение

Поиск и выявление генетических предикторов риска развития ИМ не теряет своей актуальности для фундаментальной и клинической науки. Так, В.А. Козик и соавт. выявили протективную роль генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* для лиц мужского пола в контексте развития острого коронарного синдрома на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции [6] и отсутствие связи носительства варианта нуклеотидной последовательности rs12329760 гена трансмембранной сериновой протеазы-2 *TMPRSS2* с риском развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [7].

Ранее М. Таха et al. обратили внимание на диагностическую ценность ряда полиморфизмов генов *MTHFR*, *ACE*, *APOB* и *APOE* для прогнозирования риска ИМ [8]. В настоящем исследовании мы получили сходные данные. Так, выявлено, что развитие ИМ ассоциировано с носительством гомозиготного генотипа по редкому аллелю Т и при носительстве гетерозиготного генотипа полиморфного локуса rs6725189 гена *APOB*, что подтверждает участие наследственных (первичных) дислипидемий в прогрессировании коронарного атеросклероза и развитии атеротромбоза (ИМ) [9].

Согласно результатам нашего исследования, генотипы G/G и A/G варианта rs1137100 гена *LEPR* ассоциированы с повышением риска развития ИМ (в 4–7 раз) независимо от гендерно-возрастных характеристик пациентов. Это согласуется с данными М. Roszkowska-Gancarz et al. [10], которые полагают, что молекулярно-генетический «лептиновый путь» может играть значимую роль в регуляции продолжительности жизни, возможно, путем модулирования риска развития ИМ и сахарного диабета 2 типа. Для полиморфного варианта rs1137101 гена рецептора лептина *LEPR* нами выявлен протективный эффект в отношении развития ИМ при носительстве аллеля G.

Носительство гомозиготного генотипа, содержащего редкий аллель Т полиморфного варианта rs1800588 гена *LIPC*, статистически значимо ассоциировано с предрасположенностью к развитию ИМ. Однако в отношении этого генетического маркера в литературе имеются противоречивые данные – некоторые исследователи подтверждают связь носительства полиморфизма гена *LIPC* с риском ИМ [11, 12], другие ее не находят [13]. В нашей работе также впервые установлено, что у мужчин, в отличие от женщин, риск развития ИМ увеличивается при носительстве рискованных ге-

типов для полиморфных локусов rs689 гена *INS* (A/A и A/T) и rs429358 гена *APOE* (C/C и T/C).

С учетом проведенного анализа в работе выявлены эффекты изучаемых генетических маркеров в отношении показателей липидограммы и гликемии. Установлено, что пациенты с ИМ, гомозиготные по доминантному аллелю для полиморфного варианта rs7412 гена *APOE*, характеризуются более высоким уровнем ЛПНП в сыворотке крови, а мужчины, гомозиготные по редкому аллелю для полиморфного варианта rs689 гена *INS*, – глюкозы натощак.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают необходимость дальнейшего поиска, идентификации и валидации на более обширной популяции выявленных генетических маркеров наследственного риска развития ИМ у пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания для оптимизации подходов к первичной профилактике [14, 15]. Проведенное исследование подтверждает наличие ряда гендерных различий в отношении риска развития атеросклероза и атеротромбоза коронарных артерий, а также идентифицирует возможные патогенетические механизмы и биохимические пути таких различий.

Заключение

Проанализированные нами 12 полиморфных вариантов генов метаболизма липидов и углеводов позволили выявить комплекс генов-кандидатов, достоверно ассоциированных с риском развития ИМ. Носительство рисков генотипов полиморфных локусов rs6725189 гена *APOB* (T/T и G/T), rs1137100 *LEPR* (G/G и A/G) и rs1800588 *LIPC* (T/T) могут определять индивидуальный уровень предрасположенности к заболеванию независимо от пола. Также определены маркеры риска развития ИМ, ассоциированные только с мужским полом – полиморфные варианты rs689 гена метаболизма углеводов *INS* (носительство генотипов A/A или A/T) и rs429358 гена метаболизма липидов *APOE* (носительство генотипов C/C или T/C).

Список литературы / References

1. Седых Д.Ю., Герман А.И., Хрячкова О.Н. Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):4–11. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-08
2. Sedykh D.Yu., German A.I., Khryachkova O.N., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Three year prognosis

of patients with myocardial infarction depending on the body weight index: data of the Kemerovo acute coronary syndrome registry. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):4–11 [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2022-02-08

2. Zuin M., Rigatelli G., Temporelli P., di Fusco S.A., Colivicchi F., Pasquetto G., Bilato C. Trends in acute myocardial infarction mortality in the European Union, 2012–2020. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023;30(16):1758–1771. doi: 10.1093/eurjpc/zwad214

3. Wang Y., Xian H. Identifying genes related to acute myocardial infarction based on network control capability. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1238. doi: 10.3390/genes13071238

4. Хрячкова О.Н., Хуторная М.В., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Кашталап В.В. Полиморфные варианты генов *LEP* и *LEPR* у пациентов с инфарктом миокарда: связь с уровнем лептина и его растворимым рецептором в сыворотке крови. *PMЖ. Мед. обоз.* 2024;8(1):4–8. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-1

Khryachkova O.N., Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Sinitskiy M.Yu., Kashtalap V.V. Polymorphic variants of *LEP* and *LEPR* genes in patients with myocardial infarction: association with serum leptin and its soluble receptor levels. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2024;8(1):4–8 [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-1

5. Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Синицкая А.В., Поддубняк А.О., Понасенко А.В., Кашталап В.В. Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования). *PMЖ. Мед. обоз.* 2023;7(1):5–12. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12

Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Poddubnyak A.O., Ponasenko A.V., Kashtalap V.V. Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study). *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2023;7(1):5–12 [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12

6. Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Минних С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Рос. кардиол. ж.* 2024;29(10):7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953

Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Minnikh S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Search for genetic predictors of acute coronary syndrome in patients after coronavirus disease 2019. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*.

2024;29(10):7–12 [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953

7. Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Максимова С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*. 2024;20(1):35–41. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41

Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Maksimova S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients with new coronavirus infection. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*. 2024;20(1):35–41 [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41

8. Taha M., Ibrahim M.M.M., Sedrak H. Association of epistatic effects of *MTHFR*, *ACE*, *APOB*, and *APOE* gene polymorphisms with the risk of myocardial infarction and unstable angina in Egyptian patients. *Gene*. 2024;895:147976. doi: 10.1016/j.gene.2023.147976

9. Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H. LDLR, ApoB and ApoE genes polymorphisms and classical risk factors in premature coronary artery disease. *Gene*. 2016;590(2):263–269. doi: 10.1016/j.gene.2016.05.032

10. Roszkowska-Gancarz M., Kurylowicz A., Polosak J., Mossakowska M., Franek E., Puzianowska-Kuźnicka M. Functional polymorphisms of the leptin and leptin receptor genes are associated with longevity and with the risk of myocardial infarction and of type 2 diabetes mellitus. *Endokrynol. Pol.* 2014;65(1):11–16. doi: 10.5603/EP.2014.0002

11. Baroni M.G., Berni A., Romeo S., Arca M., Tesorio T., Sorropago G., Di Mario U., Galton D.J. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (*LPL*) and hepatic lipase (*LIPC*) genes and coronary artery disease (CAD): variation in *LIPC* gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. *BMC Med. Genet.* 2003;4:8. doi: 10.1186/1471-2350-4-8

12. Hindorff L.A., Lemaitre R.N., Smith N.L., Bis J.C., Marcianti K.D., Rice K.M., Lumley T., Enquobahrie D.A., Li G., Heckbert S.R., Psaty B.M. Common genetic variation in six lipid-related and statin-related genes, statin use and risk of incident nonfatal myocardial infarction and stroke. *Pharmacogenet. Genomics*. 2008;18(8):677–682. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283033528

13. Ahmad T., Chasman D.I., Buring J.E., Lee I.M., Ridker P.M., Everett B.M. Physical activity modifies the effect of *LPL*, *LIPC*, and *CETP* polymorphisms on HDL-C levels and the risk of myocardial infarction in women of European ancestry. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011;4(1):74–80. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.957290

14. Song X., Zheng Y., Xue W., Li L., Shen Z., Ding X., Zhai Y., Zhao J. Identification of risk genes related to myocardial infarction and the construc-

tion of early SVM diagnostic model. *Int. J. Cardiol.* 2021;328:182–190. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.12.007

15. Хрячкова О.Н., Синицкая А.В., Понасенко А.В. Персонализация сердечно-сосудистого риска: фокус на систему натрийуретических пептидов. *Атеросклероз.* 2023;19(2):131–139. doi: 10.52727/2078-256X 2023-19-2-131

Hryachkova O.N., Sinitskaya A.V., Ponasenko A.V. Cardiovascular risk personification: focus on the natriuretic peptide system. *Ateroskleroz = Atherosclerоз.* 2023;19(2):131–139 [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X 2023-19-2-131

Информация об авторах:

Хрячкова Оксана Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Хуторная Мария Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru

Синицкая Анна Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepoav1991@gmail.com

Асанов Максим Айдарович, ORCID: 0000-0002-0747-2495, e-mail: asmaks988@gmail.com

Поддубняк Алена Олеговна, ORCID: e-mail: 0000-0001-7388-356X, e-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com

Синицкий Максим Юрьевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru

Information about the authors:

Oksana N. Khryachkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6620-5960, e-mail: oksana_hryachkova@mail.ru

Mariya V. Khutornaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9714-4080, e-mail: masha_hut@mail.ru

Anna V. Sinitskaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4467-8732, e-mail: cepoav1991@gmail.com

Maksim A. Asanov, ORCID: 0000-0002-0747-2495, e-mail: asmaks988@gmail.com

Alena O. Poddubnyak, ORCID: 0000-0001-7388-356X, e-mail: alyona.poddubnyak@gmail.com

Maksim Yu. Sinitskiy, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4824-2418, e-mail: max-sinitsky@rambler.ru

Vasiliy V. Kashtalap, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0003-3729-616X, e-mail: v_kash@mail.ru

Поступила в редакцию 23.02.2025

Принята к публикации 05.07.2025

Received 23.02.2025

Accepted 05.07.2025

Социально значимые инфекции как причины потерь качества основных компонентов общественного здоровья в России

З.М. Загдын

*Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко
105064, г. Москва, ул. Воронцово Поле, 12, стр. 1*

Резюме

В России все больше обращается внимание на укрепление общественного здоровья как системы, охватывающей все сферы жизни человека. Между тем медико-социальные причины потерь человеческих ресурсов как основы общественного здоровья изучены недостаточно. Целью исследования является определение обусловленных социально значимыми инфекционными заболеваниями (СЗИЗ) структуры, ранговой принадлежности и регулирования государством медико-биологических и социально-экономических причин потерь качества человеческого запаса (военный, трудовой, репродуктивный) – основы общественного здоровья как медико-социального ресурса России. **Материал и методы.** В исследовании использован информационно-аналитический метод с поиском на ведущих сайтах основных нормативно-правовых актов и публикаций, соответствующих цели исследования, проведен их анализ. **Результаты и их обсуждение.** Частота регистрации СЗИЗ в нормативных документах, регулирующих качество военного запаса страны как причин медико-социальных потерь, составила 9,0 % от I класса заболеваний МКБ-10; трудового запаса – 6,0 %, репродуктивных ресурсов – 2,5 %. Среди социально значимых инфекций активный туберкулез с тяжелыми его проявлениями/последствиями стал ведущей причиной медицинских и социальных потерь основных составляющих общественного здоровья: военного, трудового и репродуктивного запасов. **Заключение.** СЗИЗ, несмотря на их малый перечень или малую частоту регистрации в нормативных документах, регулирующих качество отдельных составляющих общественного здоровья, играют существенную роль в медицинских и социальных причинах потерь его стратегически важных структур, особенно военного запаса.

Ключевые слова: социально значимые инфекции, туберкулез, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, общественное здоровье, потери человеческих ресурсов, правовое регулирование.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко» № FGFR-2025-0008 «Теоретическое обоснование иерархической системы здоровьесбережения населения на основе научного сопровождения мониторинга состояния и детерминант общественного здоровья как медико-социального ресурса общества».

Автор для переписки. Загдын З.М., e-mail: dinmetyan@mail.ru

Для цитирования. Загдын З.М. Социально значимые инфекции как причины потерь качества основных компонентов общественного здоровья в России. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):262–274. doi: 10.18699/SSMJ20250428

Socially significant infections as the causes of losses in quality of main components of public health in Russia

Z.M. Zagdyn

*N.A. Semashko National Research Institute of Public Health
105064, Moscow, Vorontsovo Pole st., 12, build. 1*

Abstract

In Russia, more and more attention is being paid to strengthening public health as a system that covers all spheres of human life. Meanwhile, the medical and social causes of human resources losses as a foundation of public health have not been sufficiently studied. The study aim is to determine structure, rank, and government regulation of medical,

biological, and socio-economic causes of losses in quality of human resources (military, labor, reproductive) – the basis of public health as a medical and social resource of Russia caused by socially significant infectious diseases (SSID). **Material and methods.** In the study an information-analytical method was used with search on leading websites of main regulatory legal acts and publications corresponding to study aim and analysis of them was conducted. **Results and discussion.** The frequency of SSID registration in regulatory documents governing quality of country's military reserve, as causes of medical and social losses, amounted to 9.0 % of ICD-10 class I diseases; labor reserve – 6.0 %, reproductive resources – 2.5 %. Among socially significant infections, active tuberculosis and its severe manifestations/outcomes has become leading cause of medical and social losses of main components of public health: military, labor and reproductive reserves. **Conclusions.** SSID, despite their small list or low frequency of registration in regulatory documents governing quality of individual components of public health, play significant role in medical and social causes of losses of strategically important public health structures, especially in military reserve.

Key words: socially significant infections, tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis, public health, loss of human resources, legal regulation.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution (FSBSI) “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health” No. FGFR-2025-0008 “Theoretical substantiation of the hierarchical system of health preservation of the population based on scientific support for monitoring the state and determinants of public health as a medical and social resource of society”.

Correspondence author: Zagdyn Z.M., e-mail: dinmetyan@mail.ru

Citation. Zagdyn Z.M. Socially significant infections as the causes of losses in quality of main components of public health in Russia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):262–274. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250428

Введение

В последние годы в нашей стране на государственном уровне все больше обращается внимание на усиление общественного здоровья (ОЗ) как единой системы, охватывающей все сферы жизни человека [1, 2]. Между тем до настоящего времени в различных научных сообществах, разных регионах мира понимание термина ОЗ, его научной и практической сущности интерпретируется по-разному [3–5]. По своей сути ОЗ является междисциплинарным, межсекторальным явлением с регулярным обновлением принципиальных основ деятельности государственных структур в сфере здоровьесбережения населения [6]. Основу ОЗ составляют человеческие ресурсы, способные обеспечить национальную безопасность государства. Для обеспечения государственной безопасности общество должно обладать определенными медико-биологическими и социальными характеристиками: быть здоровым с точки зрения медицинских показателей и социально благополучным с точки зрения социально-экономических, поведенческих и иных данных. В этом отношении наиболее объемным и глубоким определением ОЗ выступает его трактовка как медико-социального ресурса общества, способного противостоять глобальным вызовам, обеспечивая целостность и безопасность страны [7, 8].

Человеческие ресурсы, как составляющие ОЗ, условно делятся на несколько пересекающихся

и взаимосвязанных стратегически важных компонентов: военный, трудовой, репродуктивный, резервный, видовой. Во временном аспекте ОЗ в целом и его компоненты не статичны, они постоянно претерпевают изменения, теряя и одновременно восполняя свой объем в зависимости от изменения определяющих их медицинских и социально-экономических причин. Следовательно, для сохранения здоровья населения, полноты человеческих ресурсов, способных обеспечить национальную безопасность, важны теоретические и практические знания о медико-биологических и социальных причинах потерь ОЗ в целом и его компонентов, с последующей разработкой мер, направленных на снижение влияния этих причин на ОЗ. В предыдущих исследованиях определены основные детерминанты ОЗ; среди них важное место занимают медико-биологические факторы, к которым, в том числе, относятся социально значимые заболевания, включая заболевания инфекционной природы [9, 10]. Между тем до настоящего времени исследований, связанных с изучением медико-биологических и социально-экономических причин потерь ОЗ как медико-социального ресурса общества в целом и по его компонентам, не проводилось.

Социально значимые инфекционные заболевания (СЗИЗ), такие как туберкулез (ТБ), ВИЧ-инфекция, парентеральные вирусные гепатиты В и С и другие, остаются актуальными, занимая ведущие места среди всех инфекционных и парази-

тарных заболеваний в мире и России по распространению и смертности от них [11–17]. Целью настоящего исследования является определение обусловленных СЗИЗ структуры, ранговой принадлежности и регулирования государством медико-биологических и социально-экономических причин потерь качества стратегически важного человеческого запаса (военный, трудовой, репродуктивный) – основы ОЗ как медико-социального ресурса Российской Федерации.

Материал и методы

В исследовании применен информационно-аналитический метод с поиском нормативно-правовых актов (НПА), связанных с видами военного, трудового, репродуктивного компонентов ОЗ, в системах «КонсультантПлюс», «Гарант», на сайте Правительства РФ, на сайтах правительств СНГ, международных сайтах ВОЗ и в других источниках, а также научных публикаций на сайтах PubMed, РИНЦ и др. Поиск источников информации проводился по ключевым словам: право граждан, военная служба, инвалидность, прерывание беременности, трудоспособность, туберкулез, ВИЧ-инфекция, гепатиты, социально значимые инфекции. Всего обнаружено более 100 НПА и более 200 публикаций, из которых выбрано 29 нормативных документов и отчетов, в том числе международных, а также 20 научных статей, отвечающих цели работы. Изучение структуры и частоты регистрации медико-биологических и социальных причин потерь качества (объема) человеческого запаса как основы ОЗ в целом и отдельных его компонентов базировалось на использовании упоминаемых в соответствующих НПА кодов заболеваний и состояний, регистрируемых МКБ-10 в последней ее версии [18]. Методически частота регистрации СЗИЗ, упоминаемых в нормативных документах, оценивалась в подклассах заболеваний по МКБ-10, кодируемых целыми числами, за исключением вирусных гепатитов В и С, острые и хронические формы которых имели коды подрубрик с десятичными значениями (например: В17.1. – острый гепатит С). В НПА, регламентирующих качество военного запаса ОЗ России путем установления годности граждан к военной службе, в исследовании учитывались только те заболевания, наличие которых определяло негодность к несению военных обязанностей, обозначенная буквой «Д». Также в исследовании анализировались медицинские и социальные причины потерь только трех ведущих компонентов ОЗ как медико-социального ресурса общества: военного, трудового и репродуктивного.

Результаты

Устав ВОЗ, принятый в 1946 г., несмотря на идеальность, статичность, неравноправность определения, по-прежнему декларирует, что «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов» [19]. Также в Уставе ВОЗ указывается, что «Правительства несут ответственность за здоровье своих народов, и эта ответственность требует принятия соответствующих мероприятий социального характера и в области здравоохранения».

В статье 72 Конституции РФ в редакции от 14.03.2020 г. впервые в перечень вопросов, которые ведутся совместно с Правительством РФ и ее субъектами, входит и пункт о сохранении и укреплении ОЗ [1]. В Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ приведены основные принципы охраны здоровья, где важны соблюдение прав граждан и обеспечение государством гарантий соблюдения прав в сфере здоровьесбережения [20]. Также в указанном ФЗ дано определение понятия «здоровье» как «состояния физического, психического и социального благополучия человека, при котором отсутствуют заболевания, а также расстройства функций органов и систем организма». ОЗ населения трактуется как комплекс социально-экономических, правовых, научных, медицинских, политических и иных мер, осуществляемый органами государственной власти на разных уровнях, организациями, самими гражданами для сохранения общего здоровья человека. Приведенные определения понятия здоровья в главных международном и отечественных документах подчеркивают медико-биологическую и социальную обусловленность ОЗ; определяют ценность человеческих ресурсов как основы ОЗ в целом и его компонентов, качество, сохранность, воспроизводимость которых регулируются и поддерживаются государством через принятие ряда соответствующих НПА.

В Российской Федерации основным НПА, регулирующим качество военного запаса общества, является ФЗ от 28.03.1998 № 53-ФЗ (ред. от 02.10.2024) «О воинской обязанности и военной службе» [21], в котором представлены основные положения о несении воинской службы в Вооруженных Силах РФ (ВС РФ). В другом документе, Постановлении Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе», подробно изложены функции военно-врачебной экспертизы в мирное и военное время в ВС РФ и других войсках государства [22]. Военно-врачебная эксперти-

за проводит медицинское освидетельствование (определение годности к военной службе) тех категорий населения, которые составляют текущие военные ресурсы и военный резерв страны. Ведущими группами военных ресурсов страны являются лица, поступающие на военную службу по контракту, призывники, военнослужащие, проходящие службу в войсках национальной гвардии, поступающие в военно-учебные заведения, пребывающие в запасе ВС РФ и др.

В действующем НПА (Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565) при определении расписания болезней военнослужащие по составу делятся на три графы: к I графе преимущественно относятся призывники, поступающие на военную службу по контракту неофицерского состава, поступающие в военно-учебные заведения, ко II графе – прошедшие или проходящие военную службу по призыву неофицерского состава, к III графе – офицерский состав. Категории годности к военной службе граждан делятся на пять групп: А – годен к военной службе, Б – годен с незначительными ограничениями, В – ограниченно годен, Г – временно годен, Д – не годен к военной службе [22]. В настоящем исследовании изучается расписание болезней, отнесенных к последней категории «Д» – не годен к военной службе (см. выше). В Приказе Министра обороны РФ от 07.08.2023 № 506 имеются дополнения к определению годности к военной службе контрактников, в том числе иностранных: если эти граждане были ранее признаны ограниченно годными, то в период военного положения, мобилизации и в военное время они не могут быть приняты на военную службу в России [23]. В социальном аспекте служба в ВС РФ предусматривает замену военной службы на альтернативную гражданскую службу, что закреплено в Статье 59 Конституции РФ [1]. В приведенных НПА перечень или расписание болезней, их выраженность, определяющие годность к военной службе, соответствуют МКБ-10 и кодируются согласно ее данным, к ним относятся и некоторые инфекционные и паразитарные заболевания, в том числе СЗИЗ.

На международном уровне эпидемическая значимость инфекционных заболеваний для безопасности государственных территорий, куда включен и ТБ, подчеркивается принятием Порядка проведения санитарно-эпидемиологического надзора в приграничных регионах Европейского экономического союза [24]. В России ВИЧ-инфекция, ТБ, вирусные гепатиты В и С, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), наряду с другими инфекционными заболеваниями признаны представляющими опасность для окружающих и социально значимыми заболеваниями [25].

Согласно перечисленным выше отечественным НПА [22, 23], не годными к военной службе в России с заболеваниями I Класа МКБ-10 с кодом А00–В99, регистрируемыми как «некоторые инфекционные и паразитарные болезни», являются лица с активным ТБ органов дыхания (А15–А16), ТБ других локализаций (А18), включая ТБ нервной системы (А17) и милиарный ТБ (А19) (табл. 1). Также негодными к военной службе считаются граждане, имеющие большие остаточные изменения как последствия перенесенного в прошлом ТБ (В90). Среди других СЗИЗ, препятствующими к несению военной службы, являются: ВИЧ-инфекция как с первичными, так и вторичными проявлениями (В20–В24), вирусные парентеральные гепатиты В и С в острой и хронической формах (В15–В19), ИППП (врожденный (А50) и поздний сифилис (А52)), а также лепра (болезнь Гансена, А30). Всего число нозологий, входящих в I Класс заболеваний МКБ-10 с кодом А00–В99, составляет 200 единиц, частота регистрации отдельных нозологий – от 0,5 до 3,0 %.

Большинство стран придерживается схожей позиции при определении годности к военной службе лиц с СЗИЗ. В республиках Казахстан и Беларусь, равно как и в России, граждане с активным ТБ всех органов и систем, ВИЧ-инфекцией, лепрой, поздним и врожденным сифилисом признаются негодными к военной службе [26, 27]. В США лица с лабораторно доказанными случаями ВИЧ-инфекции на военную службу не принимаются; если военнослужащий заболел ВИЧ-инфекцией в период несения военной службы, то его годность к продолжению службы решается через медицинскую экспертизу [28]. С середины 1980-х годов при поддержке Министерства обороны в США разработана военная программа по контролю и поддержке ВИЧ-инфицированных военнослужащих, а также по профилактике ВИЧ-инфекции среди военных, опыт которой передается в страны Африки, расположенные южнее Сахары: Руанде, Малави, Замбии, Демократической Республике Конго [29]. Во всех странах особое внимание обращается социальной (улучшение жилищных условий, питания, досуга, гуманизация военной службы) и эпидемиологической профилактике ТБ среди военнослужащих, где высокий риск развития инфекции связан с тяжелой физической нагрузкой, психологическим стрессом, скученностью, закрытостью территорий их пребывания, климатогеографическими условиями и прочими факторами [30–32].

В отношении сохранения полноты трудовых ресурсов как другого важного стратегического компонента ОЗ в международном аспекте в 2006 г. Ассамблеей ООН принята «Конвенция о правах

Таблица 1. Структура причин вызванных СЗИЗ потерь военного запаса ОЗ как медико-социального ресурса общества**Table 1.** Structure of causes of losses of military reserve of public health, as a medical and social resource of society, caused by socially significant infectious diseases

Подкласс МКБ-10, код	Количество нозологий как причин потерь	
	n	%
A00–B99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	18	9,0
A15–A19. Туберкулез, из них:	6	3,0
A15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически	1	0,5
A16. Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически	1	0,5
A17. Туберкулез нервной системы	1	0,5
A18. Туберкулез других органов и систем	1	0,5
A19. Милиарный туберкулез	1	0,5
B90. Последствия туберкулеза: большие остаточные изменения или последствия хирургических вмешательств, сопровождающиеся дыхательной (легочной) недостаточностью III степени; выраженная функциональная недостаточность органов вследствие перенесенного туберкулеза	1*	0,5
A30. Лепра (болезнь Гансена)	1	0,5
A50–A64. Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, из них:	2	1,0
A50. Врожденный сифилис	1	0,5
A52. Поздний сифилис	1	0,5
B20–B24. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в стадии первичных и вторичных проявлений, из них:	5	2,5
B20. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней	1	0,5
B21. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований	1	0,5
B22. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней	1	0,5
B23. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний	1	0,5
B24. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная	1	0,5
B15–B19. Вирусные гепатиты, из них:	4	2,0
B16. Острый гепатит В	1	0,5
B17.1. Острый гепатит С	1	0,5
B18.0–B18.1. Хронический вирусный гепатит В с/без дельта-агента delta-agent	1	0,5
B18.2. Хронический вирусный гепатит С	1	0,5

Примечание. * – включены в число расписания болезни «Туберкулез».

инвалидов», где изложены главные положения о правах инвалидов как лиц с устойчивыми физическими, психическими, интеллектуальными или сенсорными нарушениями, препятствующими их полноценному, наравне с другими, участию в жизни общества [33].

В России основными НПА, регулиующими качество трудовых ресурсов, наряду с ФЗ от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (ред. от 29.10.2024) [34], являются действующий Приказ Минтруда и социальной защиты РФ от 27.08.2019

№ 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» [35] и Приказ Минтруда России от 26.07.2024 № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы» [36]. В приведенных документах утверждены классификации и критерии для проведения медико-социальной экспертизы по

оценке степени утраты трудоспособности человека. Изложены основные группы нарушений функций организма человека, обусловленных различными болезнями, дефектами, последствиями травм, их выраженность, также приведены критерии установления инвалидности и ее групп среди взрослого населения от 18 лет и старше. Перечень заболеваний, последствий травм, дефектов, приводящих к инвалидности, составляя определенный объем потерь трудоспособного человеческого запаса, классифицируется в соответствии с кодами МКБ-10. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 № 374н расширен внесением перечня и критериев определения целевых реабилитационных групп при установлении группы инвалидности, в том числе детям-инвалидам и получившим ранение, травму, контузию, увечье или заболевание в связи с участием в боевых действиях [36].

Среди страдающих СЗИЗ (табл. 2) инвалидность приобретают лица с активным ТБ всех

органов и систем, лица с последствиями перенесенного в прошлом ТБ, в зависимости от степени выраженности нарушений функций организма, а также лица с ВИЧ-инфекцией (В20–В24) и имеющие бессимптомный статус ВИЧ-инфекции (Z21). Бессимптомный инфекционный статус не учитывался при определении годности к военной службе, также он не упоминается в Проекте Приказа № 374н. Частота регистрации перечисленных нозологий, обусловивших трудовые потери общества, в целом по отношению ко всему I Классу заболеваний (A00–B99) по МКБ-10, составила 6,0 %, в отдельности – от 0,5 до 3,0 %.

В других странах СЗИЗ также приводят к инвалидности. По данным метанализа 131 англоязычного исследования, ведущие причины инвалидности жителей из 49 стран в связи с ТБ зависели от уровня экономического развития государства. В странах с низким уровнем экономического развития к инвалидности в связи с ТБ

Таблица 2. Структура причин потерь трудовых запасов ОЗ как медико-социального ресурса общества, вызванных СЗИЗ

Table 2. Structure of causes of losses of labor reserves of public health, as a medical and social resource of society, caused by socially significant infectious diseases

Подкласс МКБ-10, код	Количество нозологий как причин потерь	
	n	%
A00–B99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	12	6,0
A15–A19. Туберкулез, из них:	6	3,0
A15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически	1	0,5
A16. Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически	1	0,5
A17. Туберкулез нервной системы	1	0,5
A18. Туберкулез других органов и систем	1	0,5
A19. Милиарный туберкулез	1	0,5
B90. Последствия туберкулеза: большие остаточные изменения или последствия хирургических вмешательств, сопровождающиеся дыхательной (легочной) недостаточностью III степени; выраженная функциональная недостаточность органов вследствие перенесенного туберкулеза	1*	0,5
B20–B24. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в стадии первичных и вторичных проявлений, из них:	6	3,0
B20. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней	1	0,5
B21. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований	1	0,5
B22. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней	1	0,5
B23. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний	1	0,5
B24. Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная	1	0,5
Z21. Бессимптомный инфекционный статус	1**	0,5

Примечание. * – включены в число расписания болезни «Туберкулез»; ** – включен в число расписания «болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в стадии первичных и вторичных проявлений».

чаще всего приводили респираторные (61,2 %) и ментальные (42,0 %) нарушения; в странах с экономическим развитием ниже среднего уровня – неврологические нарушения (25,6 %) [37]. Среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией в США и Пуэрто-Рико, 44,5 % имели любую степень инвалидности, причинами которой преимущественно были физические нарушения, связанные с ограничением подвижности, и когнитивные нарушения, особенно у бедных и бездомных лиц [38].

Воспроизводимость общества, еще один важный стратегический компонент ОЗ как медико-социального ресурса, зависит от множества факторов: темпов прироста рождаемости, смертности, ожидаемой продолжительности жизни при рождении, уровня социально-экономического развития государства, эффективности функционирования системы здравоохранения, в том числе результативности оздоровительных и профилактических мер, проводимых и регулируемых государством. К таким мерам относится и нормативно-правовое регулирование искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны матери и со стороны плода, направленное на сохранение качества репродуктивных ресурсов ОЗ. Согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» [39], среди СЗИЗ медицинским показанием для искусственного прерывания беременности является только наличие активного ТБ у женщины (табл. 3). К тому же при ТБ нервной системы и милиарной форме заболевания вопрос о прерывании беременности решается индивидуально,

как и при других инфекционных заболеваниях (в редакции Приказа № 736 от 27.12.2011).

В России ВИЧ-инфекция не является препятствием для беременности и рождения ребенка, хотя в Проекте Приказа Минздрава России «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» (по состоянию на 09.12.2020) предусматривается, что наличие ВИЧ-инфекции IV стадии служит показанием для искусственного прерывания беременности. Также в этом документе уточнены показания для прерывания беременности по медицинским показаниям при наличии у беременной женщины ТБ активной формы с прогрессирующим течением и выраженной легочно-сердечной недостаточностью и другими нарушениями жизненно важных функций организма [40]. В некоторых странах, например в Республике Беларусь, не только ТБ активной формы (A15–A19), но и ВИЧ-инфекция (B20–B24) в любой стадии, включая ВИЧ-инфицирование (бессимптомный инфекционный статус), и вирусные гепатиты высокой активности и/или с развитием цирроза печени (B15–B19) являются показаниями для искусственного прерывания беременности [41].

В Дании встречаемость ТБ среди беременных и родильниц высокая у прибывших из стран Африки, особенно среди тех, кто пребывает в Дании более трех лет. Исследователи предлагают больше внимания уделять риску ТБ во время беременности и проводить целевой скрининг на ТБ среди беременных из группы риска для его раннего выявления и профилактики у матерей и новорожденных [42]. Исследователи из Китая также предлагают уделять больше внимания проблеме

Таблица 3. Структура причин потерь репродуктивного компонента ОЗ как медико-социального ресурса общества, вызванных СЗИЗ

Table 3. Structure of causes of losses of reproductive component of public health, as a medical and social resource of society, caused by socially significant infectious diseases

Подкласс МКБ-10, код	Количество нозологий как причин потерь	
	n	%
A00–B99. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	5	2,5
A15–A19. Туберкулез, из них:	5	2,5
A15. Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически	1	0,5
A16. Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически	1	0,5
A17. Туберкулез нервной системы	1	0,5
A18. Туберкулез других органов и систем*	1	0,5
A19. Милиарный туберкулез*	1	0,5

Примечание. * – относительные показания, прерывание беременности решается индивидуально.

ТБ среди беременных: по данным госпиталя Западного Китая, у беременных чаще встречались летальные исходы, связанные с ТБ [43].

Необходимо отметить, что кроме медицинских показаний имеются и социальные показания для прерывания беременности искусственным путем, которые в нашей стране Постановлением Правительства РФ от 06.02.2012 № 98 «О социальном показании для искусственного прерывания беременности» сведены до одного показания – беременности, наступившей в результате совершения преступления, предусмотренного статьей 131 Уголовного кодекса РФ (изнасилования) [44, 45]. В целом в нашей стране искусственное прерывание беременности в определенные сроки по желанию женщины легализовано Конституцией РФ [1], ФЗ-323 [20] и другими НПА [46, 47]. Одновременно государство усиливает социально-экономические меры по демографической стабилизации в стране, направленные на увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении, укрепление семьи, повышение рождаемости, целевые показатели, по которым закреплены в национальном проекте «Демография», разработанном и утвержденном в 2018 г. [48].

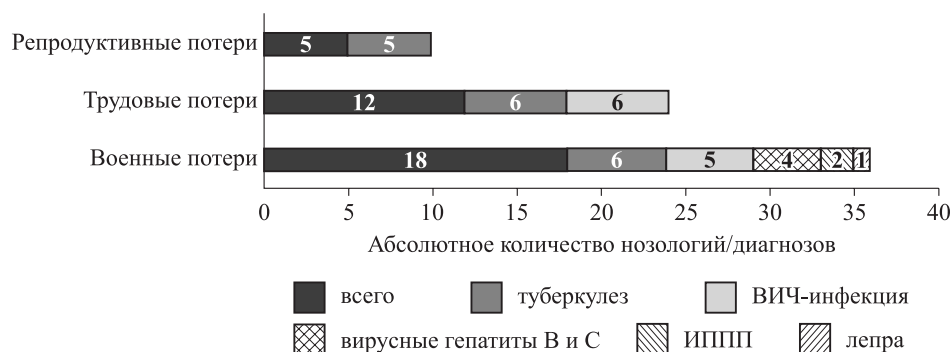
В других странах отношение государства к индуцированному прерыванию беременности по желанию женщины разное. В большинстве стран Западной Европы оно легализовано, однако в Ирландии после референдума, проведенного в 2018 г., данный вопрос до настоящего времени не решен в правовом плане. В Польше преимущественно под религиозным давлением искусственное прерывание беременности, за исключением случаев, грозящих опасностью для здоровья женщины и аномалиях развития плода, преследуется законом [49].

Результатирующим в нашем исследовании является ранжирование СЗИЗ по их частоте реги-

страции в соответствующих отечественных НПА как медицинских и социальных причин потерь отдельных компонентов ОЗ (рисунок). Чаще всего медицинские потери в связи с СЗИЗ несут военные ресурсы в нашей стране. При этом из 200 нозологий, классифицируемых МКБ-10 как «некоторые инфекционные и паразитарные заболевания», негодность к военной службе в нормативно-правовом аспекте определяется только наличием социально обусловленных инфекций.

Трудовые потери с приобретением инвалидности в нормативно-правовом отношении также определяются только наличием СЗИЗ из всех инфекционных и паразитарных заболеваний, но уже без учета ИППП, вирусных гепатитов В и С и лепры. В связи с этим трудовой запас преимущественно обуславливается бременем ТБ и ВИЧ-инфекции, их последствиями с выраженным нарушением жизненно важных функций организма. Репродуктивный запас, регулируемый государством действующими НПА, из всех СЗИЗ обусловлен только наличием ТБ в активной форме и тяжелыми его проявлениями и последствиями. В порядке обсуждения необходимо отметить, что кроме ТБ прямым показанием для искусственного прерывания беременности является наличие краснухи (В06) и контакта беременной, имеющей иммунодефицит, с источником этой инфекции [18], не относящейся к СЗИЗ [25].

Следовательно, из всех СЗИЗ во все компоненты ОЗ как медико-социального ресурса медицинские и социальные потери приносит ТБ в активной форме и его тяжелые последствия, заняв первое ранговое место, второе место принадлежит ВИЧ-инфекции и ее последствиям, другие СЗИЗ занимают третье место по частоте их регистрации в НПА, регулирующих качество основных составляющих ОЗ.



Ранжирование по частоте регистрации СЗИЗ как причин потерь отдельных компонентов общественного здоровья

Ranking of registration frequency of socially significant infections as a cause of losses of individual components of public health

Заключение

СЗИЗ, несмотря на их малый перечень или малую частоту регистрации в НПА, регулирующих качество отдельных составляющих ОЗ, по отношению ко всему Классу «некоторых инфекционных и паразитарных заболеваний» в МКБ-10 играют существенную роль в медицинских и социальных причинах потерь стратегически важных структур ОЗ, особенно военных ресурсов. Частота регистрации СЗИЗ в нормативных документах, регулирующих качество военного запаса страны, как причин медико-социальных потерь составила 9,0 % от всего I Класа заболеваний МКБ-10, трудового запаса – 6,0 %, репродуктивных ресурсов – 2,5 %. Среди всех СЗИЗ ТБ в активной форме и с тяжелыми его проявлениями/последствиями является ведущей причиной медицинских и социальных потерь главных составляющих ОЗ: военного, трудового и репродуктивного запасов.

Список литературы

1. Конституция Российской Федерации от 12.12.1993 (в ред. от 14.03.2020). Режим доступа: <http://government.ru/constitution/>
2. Приказ Минтруда и социальной защиты Российской Федерации от 07.11.2017 № 768н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья»». Режим доступа: <https://base.garant.ru/71822794/>
3. WHO. The World Health Report 2000: health systems: improving performance. Available at: clk.ru/3MeB9v
4. WHO. The World Health Report. Life in the 21st century: A vision for all. Available at: clk.ru/3MeBAY
5. Аксенова Е.И., Гречушкина Н.А., Каменева Т.Н., Камынина Н.Н. Общественное здоровье: эволюция понятия в стратегических документах охраны здоровья и развития здравоохранения в странах мира. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. 42 с.
6. Цомартова Ф.В., Путило Н.В. Общественное здоровье: от принципа управления здравоохранением до конституционно-правовой ценности. *Журнал Российского права*. 2023;27(1):93–109. doi: 10.12737/jrp.2023.008
7. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д. Методические подходы к измерению общественного здоровья как медико-социального ресурса и потенциала общества. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022;30(11):7–15. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-11-7-15
8. Орлов С.А., Александрова О.Ю., Горенков Р.В., Васильева Т.П., Зудин А.Б. Методологические и методические подходы к оценке влияния глобальных вызовов на показатели здоровья населения и систему здравоохранения. *Менеджер здравоохран.* 2023;(8):4–16. doi: 10.21045/1811-0185-2023-8-4-16
9. Васильева Т.П., Ларионов А.В., Русских С.В., Зудин А.Б., Васюнина А.Е., Васильев М.Д. Расчет индекса общественного здоровья в регионах Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022;30(12):7–16. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-12-7-16
10. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русских С.В., Васильева Т.П., Галоян А.С. Методологические подходы к оценке влияния туберкулеза как социально значимой инфекции на снижение качества общественного здоровья. *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и ист. мед.* 2024;32(2):187–195. doi: 10.32687/0869-866X-2024-32-2-187-195
11. WHO. Global Tuberculosis Report. 2024. Available at: clk.ru/3MduzP
12. The urgency of now. AIDS at a crossroads. 2024 Global AIDS update. UNAIDS. Available at: clk.ru/3MdvCJ
13. WHO. Global hepatitis report, 2024. Action for access in low-and middle-income countries. Available at: clk.ru/3MdvK3
14. Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Галкин В.Б. Частота и структура лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* при туберкулезе легких и внелегочной локализации. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(1):40–45. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-40-45
15. Чуланов В.П., Городин В.Н., Сагалова О.И., Иванова М.Р., Кравченко И.Э., Симакова А.И., Трагира И.Н., Хабудаев В.А., Эсауленко Е.В., Шестакова И.В. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии. *Инфекц. болезни*. 2021;19(4):52–63. doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63
16. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):7–17. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
17. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(9):8–18. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18
18. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Режим доступа: <https://mkb-10.com/>
19. Устав (Конституция) Всемирной организации здравоохранения. Женева: 1946 (дополнения от 1960 г.). Режим доступа: clk.ru/3MeBDg
20. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 28.12.2024) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: clk.ru/3MeB7b

21. Федеральный закон от 28.03.1998 № 53-ФЗ (ред. от 02.10.2024) «О воинской обязанности и военной службе». Режим доступа: clck.ru/3MeB6e
22. Постановление Правительства Российской Федерации от 04.07.2013 № 565 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе». Режим доступа: clck.ru/3MeB6B
23. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 07.08.2023 № 506 «Об утверждении Перечня заболеваний, при наличии которых граждан (иностранного гражданина), признанный ограниченно годным к военной службе, не может быть принят на военную службу по контракту в Вооруженные Силы Российской Федерации в период мобилизации, в период военного положения и в военное время». Режим доступа: clck.ru/3MeB58
24. Порядок проведения санитарно-эпидемиологического надзора (контроля) на таможенной границе Евразийского экономического союза и на таможенной территории Евразийского экономического союза. Приложение 2. Перечень инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране таможенной территории Евразийского экономического союза. Режим доступа: clck.ru/3MdwIJ
25. Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Режим доступа: <https://base.garant.ru/12137881/>
26. Приказ Министра обороны Республики Казахстан от 22 декабря 2020 года № 722 «Об утверждении требований, предъявляемых к состоянию здоровья лиц для прохождения службы в Вооруженных Силах, других войсках и воинских формированиях Республики Казахстан». Режим доступа: clck.ru/3MeB4W
27. Постановление Министерства обороны Республики Беларусь и Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 января 2020 г. № 1/1 «Об утверждении Инструкции об определении требований к состоянию здоровья граждан, связанных с воинской обязанностью». Режим доступа: clck.ru/3MeB32
28. HIV/AIDS in the Military. CDC. Updated March 21, 2023. Available at: <https://crsreports.congress.gov>
29. Grillo M.P., Sloan M., Wankie C., Woodland K., Reader E., Porter B., Macera C.A., Shaffer R.A. Prevention interventions for people living with HIV in military settings. *Curr. HIV Res.* 2017;15(2):90–94. doi: 10.2174/1570162X15666170516165331
30. Мучаидзе Р.Д., Данцев В.В., Шитов Ю.Н., Баласанянц Г.С. Социальная профилактика туберкулеза в Вооруженных Силах Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(3):6–9.
31. Lesnic E., Kulcitkaia S., Niguleanu A. Clinical presentation, risk factors and outcomes of tuberculosis in military recruits. *The Moldovan Medical Journal.* 2017;60(3):37–41. doi: 10.5281/zenodo.1051142
32. Mancusa J.D. Tuberculosis screening and control in the US military in war and peace. *Am. J. Public Health.* 2017;107(1):60–67. doi: 10.2105/AJPH.2016.303502
33. «Конвенция о правах инвалидов» от 13 декабря 2006 года. Режим доступа: <https://base.garant.ru/2565085/>
34. Федеральный закон от 24.11.1995 №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (ред. от 29.10.2024). Режим доступа: <https://base.garant.ru/10164504/>
35. Приказ Минтруда и социальной защиты Российской Федерации от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» (в ред. приказов Минтруда РФ от 19.01.2021 № 17н, от 06.10.2021 № 680н). Режим доступа: clck.ru/3MeAnQ
36. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 № 374н «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы». Режим доступа: clck.ru/3MeAmP
37. Alene K.A., Wangdi K., Colquhoun S., Chani K., Islam T., Rahevar K., Morishita F., Byrne A., Clark J., Viney K. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine.* 2021;19(1):203. doi: 10.1186/s12916-021-02063-9
38. Chowdhury P.P., Beera L., Shub F., Fagana J., Shouse R.L. Disability among adults with diagnosed HIV in the United States, 2017. *AIDS Care.* 2021;33(12):1611–1615. doi: 10.1080/09540121.2020.1842318
39. Приказ Минздрава России от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Режим доступа: <https://base.garant.ru/12158174/>
40. Проект Приказа Минздрава России “Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности” (по состоянию на 09.12.2020). Режим доступа: <https://base.garant.ru/56861066/>
41. Постановление Минздрава Республики Беларусь от 10.12.2014 № 88 «Об установлении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения

Республики Беларусь от 9.11.2007 № 105». Режим доступа: clck.ru/3MeAgp

42. Nordholm A.C., Suppli C.H., Norman A., Ekstrøm C.T., Ertberg P., Koch A., Lillebaek T., Andersen A.B. Pregnancy and post-partum tuberculosis; a nationwide register-based case-control study, Denmark, 1990 to 2018. *Euro Surveill.* 2022; 27(12):2100949. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.12.2100949

43. Wen J., He J.Q. Clinical characteristics and pregnancy outcomes in pregnant women with TB: a retrospective cohort study. *Ann. Med.* 2024;56(1):2401108. doi: 10.1080/07853890.2024.2401108

44. Постановление Правительства Российской Федерации от 06.02.2012 № 98 «О социальном показании для искусственного прерывания беременности». Режим доступа: <https://base.garant.ru/70137312/>

45. Живодрова Н.А. Социально-правовая регламентация искусственного прерывания беременности. *Эпомен.* 2020;(46):155–165.

46. Приказ Минздрава и социального развития Российской Федерации от 07.04.2016. № 216н «Об утверждении формы информированного добровольного согласия на проведение искусственного прерывания беременности по желанию женщины». Режим доступа: <https://base.garant.ru/71391892/>

47. Приказ Минздрава Российской Федерации от 12.11.2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (глава IX). Режим доступа: <https://base.garant.ru/70352632/>

48. Паспорт Национального проекта «Демография» (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24 декабря 2018 г. № 16)). Режим доступа: <https://base.garant.ru/72158122/>

49. Pellegrini L., Sorace L., Tortorella V., Baggio U., De Paola L., D'Antonio G., La Russa R., Frati P. Comparative analysis of legislation on voluntary interruption of pregnancy: Italy's position relates to international panorama. *Clin. Ter.* 2024;175(Suppl 1(4)):117–120. doi: 10.7417/CT.2024.5097

References

1. Constitution of the Russian Federation of 12.12.1993 (as amended on 14.03.2020). Available at: <http://government.ru/constitution/> [In Russian].

2. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of 07.11.2017 No. 768n “On approval of the professional standard “Specialist in the field of organization of healthcare and public health”. Available at: <https://base.garant.ru/71822794/> [In Russian].

3. WHO. The World Health Report 2000: health systems: improving performance. Available at: clck.ru/3MeB9v

4. WHO. The World Health Report. Life in the 21st century: A vision for all. Available at: clck.ru/3MeBAy

5. Aksenova E.I., Grechushkina N.A., Kameneva T.N., Kamynina N.N. Public health: the evolution of the concept in strategic documents on health protection and health care development in the countries worldwide. Moscow: SBI “Research institute of public health and medical management of Moscow Department of Health”, 2021. 42 p. [In Russian].

6. Tsomartova F.V., Putilo N.V. Public health: from the principle of healthcare management to the constitutional and legal value. *Zhurnal rossiyskogo prava = Journal of Russian Law.* 2023;27(1):93–109. [In Russian]. doi: 10.12737/jrp.2023.008

7. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Vasunina A.E., Vasiliev M.D. Methodological approaches to measuring public health as the socio-medical resource and potential of the society. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2022;30(11): 7–15. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-11-7-15

8. Orlov S.A., Aleksandrova O.Yu., Gorenkov R.V., Vasil'yeva T.P., Zudin A.B. Methodological and methodical approaches to assessing the impact of global challenges on population health indicators and healthcare system. *Menedzher zdavookhraneniya = Manager of Health Care.* 2023;(8):4–16. [In Russian]. doi: 10.21045/1811-0185-2023-8-4-16

9. Vasilieva T.P., Larionov A.V., Russkikh S.V., Zudin A.B., Vasunina A.E., Vasiliev M.D. Calculation of the public health index in the regions of the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2022;30(7):7–16. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2022-30-12-7-16

10. Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Russkikh S.V., Vasilyeva T.P., Galoyan A.S. The methodological approaches to evaluation of effect of tuberculosis as socially significant infection on decreasing of public health quality. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2024;32(2):187–195. [In Russian]. doi: 10.32687/0869-866X-2024-32-2-187-195

11. WHO. Global Tuberculosis Report. 2024. Available at: clck.ru/3MduzP

12. The urgency of now. AIDS at a crossroads. 2024 Global AIDS update. UNAIDS. Available at: clck.ru/3MdvCJ

13. WHO. Global hepatitis report, 2024. Action for access in low-and middle-income countries. Available at: clck.ru/3MdvK3

14. Yablonskiy P.K., Vishnevskiy B.I., Solovyova N.S., Galkin V.B. Frequency and structure of drug resistance of *M. tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*

- = *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(1):40–45. [In Russian]. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-40-45
15. Chulanov V.P., Gorodin V.N., Sagalova O.I., Ivanova M.P., Kravchenko I.E., Simakova A.I., Tragira I.N., Chabudaev V.A., Esaulenko E.V., Schestakova I.V. Hepatitis C disease burden in the Russian Federation: from the real-life situation to strategy. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2021;19(4):52–63. [In Russian]. doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63
16. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):7–17. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
17. Vasileva I.A., Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Tuberculosis with concurrent HiV infection in the Russian Federation and the world. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):8–18. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18
18. International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). Available at: <https://mkb-10.com/> [In Russian].
19. WHO remains firmly committed to the principles set out in the preamble to the Constitution. [In Russian]. Available at: clk.ru/3MeBDg
20. Federal Law of 21.11.2011 No. 323-FZ (as amended on 28.12.2024) “On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation”. Available at: clk.ru/3MeB7b [In Russian].
21. Federal Law of 28.03.1998 No. 53-FZ (as amended on 02.10.2024) “On Military Duty and Military Service”. Available at: clk.ru/3MeB6e [In Russian].
22. Resolution of the Government of the Russian Federation of 04.07.2013 No. 565 “On approval of the Regulation on military medical examination”. Available at: clk.ru/3MeB6B [In Russian].
23. Order of the Minister of Defense of the Russian Federation dated 07.08.2023 No. 506 “On approval of the List of diseases in the presence of which a citizen (foreign citizen) recognized as partially fit for military service cannot be accepted for military service under a contract in the Armed Forces of the Russian Federation during mobilization, during martial law and in wartime. [In Russian]. Available at: clk.ru/3MeB58
24. Procedure for conducting sanitary and epidemiological supervision (control) at the customs border of the Eurasian Economic Union and on the customs territory of the Eurasian Economic Union. Appendix 2. List of infectious (parasitic) diseases requiring sanitary protection measures for the customs territory of the Eurasian Economic Union. Available at: clk.ru/3Mdwij [In Russian].
25. Resolution of the Government of the Russian Federation of 01.12.2004 No. 715 “On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases posing a danger to others”. Available at: <https://base.garant.ru/12137881/> [In Russian].
26. Order of the Minister of Defense of the Republic of Kazakhstan dated December 22, 2020 No. 722 “On approval of requirements for the health status of individuals for service in the Armed Forces, other troops and military formations of the Republic of Kazakhstan”. Available at: clk.ru/3MeB4W [In Russian].
27. Resolution of the Ministry of Defense of the Republic of Belarus and the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 3, 2020 No. 1/1 “On approval of the Instruction on determining the requirements for the health status of citizens related to military duty”. Available at: clk.ru/3MeB32 [In Russian].
28. HIV/AIDS in the Military. CDC. Updated March 21, 2023. Available at: <https://crsreports.congress.gov>
29. Grillo M.P., Sloan M., Wankie C., Woodland K., Reader E., Porter B., Macera C.A., Shaffer R.A. Prevention interventions for people living with HIV in military settings. *Curr. HIV Res.* 2017;15(2):90–94. doi: 10.2174/1570162X15666170516165331
30. Muchaidze R.D., Dantsev V.V., Shitov Yu.N., Balasanyants G.S. Social prevention of tuberculosis in the Armed Forces of the Russian Federation. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(3):6–9. [In Russian].
31. Lesnic E., Kulcitkaia S., Niguleanu A. Clinical presentation, risk factors and outcomes of tuberculosis in military recruits. *The Moldovan Medical Journal*. 2017;60(3):37–41. doi: 10.5281/zenodo.1051142
32. Mancusa J.D. Tuberculosis screening and control in the US military in war and peace. *Am. J. Public Health*. 2017;107(1):60–67. doi: 10.2105/AJPH.2016.303502
33. “Convention on the Rights of Persons with Disabilities”, UN Assembly. 2006. Available at: <https://base.garant.ru/2565085/> [In Russian].
34. Federal Law of 24.11.1995 No. 181-FZ “On Social Protection of Disabled Persons in the Russian Federation” (as amended on 29.10.2024). Available at: <https://base.garant.ru/10164504/> [In Russian].
35. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of August 27, 2019 No. 585n “On classifications and criteria used in the implementation of medical and social examination of citizens by federal state institutions of medical and social examination” (as amended by orders of the Ministry of Labor of the Russian Federation of January 19, 2021 No. 17n, of October 6, 2021 No. 680n). Available at: clk.ru/3MeAnQ [In Russian].
36. Order of the Ministry of Labor of Russia dated July 26, 2024 No. 374n “On approval of classifications and criteria used in the implementation of medical and social examination of citizens by federal institutions of medical and social examination”. Available at: clk.ru/3MeAmP [In Russian].

37. Alene K.A., Wangdi K., Colquhoun S., Chani K., Islam T., Rahevar K., Morishita F., Byrne A., Clark J., Viney K. Tuberculosis related disability: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2021;19(1):203. doi: 10.1186/s12916-021-02063-9
38. Chowdhury P.P., Beera L., Shub F., Fagana J., Shouse R.L. Disability among adults with diagnosed HIV in the United States, 2017. *AIDS Care*. 2021;33(12):1611–1615. doi: 10.1080/09540121.2020.1842318
39. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 03.12.2007 No. 736 “On approval of the list of medical indications for artificial termination of pregnancy”. Available at: <https://base.garant.ru/12158174/> [In Russian].
40. Draft Order of the Ministry of Health of Russia “On approval of the list of medical indications for artificial termination of pregnancy”. Available at: <https://base.garant.ru/56861066/> [In Russian].
41. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 10.12.2014 No. 88 “On establishing a list of medical indications for artificial termination of pregnancy and recognizing as invalid certain resolutions of the Ministry of Health of the Republic of Belarus and a separate structural element of the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated November 9, 2007 No. 105”. Available at: clck.ru/3MeAgp [In Russian].
42. Nordholm A.C., Suppli C.H., Norman A., Ekstrøm C.T., Ertberg P., Koch A., Lillebaek T., Andersen A.B. Pregnancy and post-partum tuberculosis; a nationwide register-based case-control study, Denmark, 1990 to 2018. *Euro Surveill*. 2022; 27(12):2100949. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.12.2100949
43. Wen J., He J.Q. Clinical characteristics and pregnancy outcomes in pregnant women with TB: a retrospective cohort study. *Ann. Med.* 2024;56(1):2401108. doi: 10.1080/07853890.2024.2401108
44. Resolution of the Government of the Russian Federation of 06.02.2012 No. 98 “On the social indication for artificial termination of pregnancy”. Available at: <https://base.garant.ru/70137312/> [In Russian].
45. Zhivodrova N.A. Social and regulation of artificial termination of pregnancy. *Epomen = Epomen*. 2020;(46):155–165. [In Russian].
46. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 07.04.2016. No. 216n “On approval of the form of informed voluntary consent for artificial termination of pregnancy at the request of a woman”. Available at: <https://base.garant.ru/71391892/> [In Russian].
47. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 12.11.2012 No. 572n “On approval of the procedure for providing medical care in the profile of “obstetrics and gynecology” (except for the use of assisted reproductive technologies) “(Chapter IX). Available at: <https://base.garant.ru/70352632/> [In Russian].
48. Passport of the National Project “Demography” (approved by the Presidium of the Presidential Council of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects (Minutes of December 24, 2018 No. 16)). Available at: <https://base.garant.ru/72158122/> [In Russian].
49. Pellegrini L., Sorace L., Tortorella V., Baggio U., De Paola L., D’Antonio G., La Russa R., Frati P. Comparative analysis of legislation on voluntary interruption of pregnancy: Italy’s position relates to international panorama. *Clin. Ter.* 2024;175(Suppl 1(4)):117–120. doi: 10.7417/CT.2024.5097

Сведения об авторе:

Загдын Зинаида Моисеевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1149-5400, e-mail: dinmetyan@mail.ru

Information about the author:

Zinaida M. Zagdyn, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1149-5400, e-mail: dinmetyan@mail.ru

Поступила в редакцию 14.02.2025

После доработки 01.04.2025

Принята к публикации 24.06.2025

Received 14.02.2025

Revision received 01.04.2025

Accepted 24.06.2025

Подписано в печать 28.08.2025. Выход в свет 29.08.2025. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 32,08. Уч.-изд. л. 29,0. Тираж 20 экз. Заказ № 165. 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