Обзоры

Акбаев Ш.И., Лечиев З.У., Вагабов И.У., Батаев Х.М., Абдувосидов Х.А., Довгялло Ю.В., Кафаров Э.С., Федоров С.В., Гусейнова С.Т.
3D-моделирование артериального русла почки: сравнительный анализ методов визуализации (УЗИ, компьютерная томография и МРТ) 6

Akl M.M., Ahmed A.
Targeting the feminized nature of prostate cancer exploring estrogen-driven metabolic reprogramming and its therapeutic intervention: a narrative review 14

Баторов Е.В., Васильченко П.В., Черных Е.Р.
Особенности экспрессии ингибиторных рецепторов на эффекторных и регуляторных Т-клетках в контексте терапии ингибиторами «контрольных точек» иммунного ответа 27

Белова О.А., Ашихмина Ю.Н., Белов А.Н., Брехова Е.А., Томаев Ю.О., Медведева Н.Н.
Эпидемиологические, этиопатогенетические, патофизиологические характеристики коксартроза и предикторы его развития (обзор литературы) 38

Гридина Т.А., Деревцова С.Н., Романенко А.А.
Околоназальные пазухи и полость носа по данным компьютерной томографии в зависимости от формы черепа, пола и возраста 53

Долич В.Н., Комлева Н.Е., Мазилов С.И., Заикина И.В., Осипов Н.О.
Способы прогнозирования рисков развития болезней системы кровообращения 65

Кавешников А.В., Брагин Д.С., Ваизов В.Х., Кавешников В.С.
Возможности применения блокчейн-технологий в сфере здравоохранения 78

Козлов Е.Д., Зорькина А.В.
Влияние метаболических нарушений на терапевтическую эффективность и токсичность амиодарона: механизмы и перспективы коррекции 91

Кононыхин А.А.
Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на систему гемостаза у пациентов с ревматоидным артритом 111

Самодова А.В.
Роль эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием 130

Сергиенко А.А., Позднячкина О.Ю., Косов В.А., Данькова У.А., Тухов А.И., Зенин О.К.
Применение нейросетевых методов для анализа визуализационных исследований сердца: краткий обзор литературы 141

Eskandar K.
Artificial intelligence in aesthetic and reconstructive surgery: Clinical applications, ethical challenges, and future trends 147

Ягодкина К.Ю., Жиляева Т.В., Клекочко О.С., Тарадай Ю.М., Коткова А.В., Панова И.В., Насонова У.А.
Пренатальные и перинатальные факторы риска нарушений интеллектуального и речевого развития ребенка: нарративный обзор литературы и результаты ретроспективного анализа 161

Оригинальные исследования

Анатомия

Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н., Галеева О.П.
Вариантная анатомия трехмерных моделей плечевого сплетения в условиях дополненной и виртуальной реальности 173

Физиология

Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Белькова Н.Л., Никитина О.А., Новикова Е.А., Смурова Н.Е., Клименко Е.С., Колесников С.И., Лесная А.С., Колесникова Л.И.
Взаимосвязь кишечного микробиома с сывороточными молекулами средней массы у женщин в менопаузе 181

Reviews

Akbaev Sh.I., Lechiev Z.U., Vagabov I.U., Bataev Kh.M., Abduvosidov Kh.A., Dovgyallo Yu.V., Kafarov E.S., Fedorov S.V., Guseynova S.T.
3D modeling of the renal arterial bed: comparative analysis of visualization methods (ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging) 6

Акль М.М., Ахмед А.
Целевая терапия феминизированной природы рака предстательной железы: изучение эстроген-зависимой метаболической перепрограммировки и ее терапевтического вмешательства: нарративный обзор 14

Batorov E.V., Vasilchenko P.V., Chernykh E.R.
Peculiarities of inhibitory receptor expression on effector and regulatory T cells in the context of immune checkpoint inhibitor therapy 27

Belova O.A., Ashikhmina Yu.N., Belov A.N., Brekhova E.A., Tomaev Yu.O., Medvedeva N.N.
Epidemiological, etiopathogenetic, pathophysiological characteristics of deforming arthrosis of the hip joint and predictors of its development (literature review) 38

Gridina T.A., Derevtsova S.N., Romanenko A.A.
Paranasal sinus and nasal cavity dimensions determined by computed tomography in relation to skull shape, sex and age 53

Dolich V.N., Komleva N.E., Mazilov S.I., Zaikina I.V., Osipov N.O.
Methods for predicting the risks of developing cardiovascular diseases 65

Kaveshnikov A.V., Bragin D.S., Vaizov V.Kh., Kaveshnikov V.S.
The possibilities of blockchain technologies application in the healthcare sector 78

Kozlov E.D., Zorkina A.V.
The impact of metabolic disorders on the therapeutic efficacy and toxicity of amiodarone: mechanisms and management strategies 91

Kononykhin A.A.
The effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on the pathology of the hemostatic system in patients with rheumatoid arthritis 111

Samodova A.V.
Role of endothelin-1 and intercellular adhesion molecules in women with miscarriage and infertility 130

Sergienko A.A., Pozdnyachkina O.Yu., Kosov V.A., Dankova U.A., TukhovA.I., Zenin O.K.
Application of artificial intelligence for cardiac imaging studies: a brief literature review 141

Эскандар К.
Искусственный интеллект и машинное обучение в эстетической и реконструктивной хирургии 147

Yagodkina K.Yu., Zhilyaeva T.V., Klekochko O.S., Taraday Yu.M., Kotkova A.V., Panova I.V., Nasonova U.A.
Prenatal and perinatal risk factors for intellectual and speech development disorders in children: a narrative literature review and retrospective analysis results 161

Research articles

Anatomy

Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N., Galeeva O.P.
Variant anatomy of three-dimensional models of the brachial plexus in augmented and virtual reality 173

Physiology

Garashchenko N.E., Semenova N.V., Belkova N.L., Nikitina O.A., Novikova E.A., Smurova N.E., Klimenko E.S., Kolesnikov S.I., Lesnaya A.S., Kolesnikova L.I.
Interrelationships between gut microbiome and serum medium mass molecules in menopausal women 181

Медико-биологические науки

Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Мишина Е.С., Жиляева Л.В., Суковатых Б.С., Мишустин В.Н., Григорьев Н.Н.
Применение факторного анализа при оценке эффективности лечения ран 188

Деркач К.В., Басова Н.Е., Шпаков А.О.
Потенцирование интраназально вводимым инсулином восстанавливающего эффекта семаглутида на метаболические и гормональные показатели у крыс с диета-индуцированным сахарным диабетом 2 типа 199

Меньщикова Е.Б., Серых А.Е., Ромах Л.П., Петрова Е.С., Храпова М.В., Чечушков А.В., Олейник А.С., Кандалинцева Н.В.
Монофенольный антиоксидант комбинированного действия ТС-13 ускоряет восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании алопеции, индуцированной химиотерапией 211

Повещенко А.Ф., Черкас В.Н., Шипова А.А., Кабаков А.В., Казаков О.В., Кондратюк Е.Ю., Бодрова Н.Р., Васильев Г.В.
Изменения микробиоты кишечника самок крыс Wistar с химически индуцированным раком молочной железы 220

Слажнева Н.А., Пашковская О.А., Шигаев В.В., Бондаренко Н.А.
Влияние фитокомплекса, состоящего из рисовой шелухи, зеленого чая и облепихи, на костную ткань при остеопорозе у крыс 228

Срубилин Д.В., Исакова М.А., Срубилин А.Д., Еникеев Д.А., Игнатова М.К.
Состояние эндотелия и уровень нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у крыс при хронической интоксикации карбофосом и способы коррекции 237

Клиническая медицина

Губкина Л.В., Самодова А.В.
Цитокиновая регуляция у практически здоровых женщин и пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ 247

Климонтов В.В., Яковлева С.А., Семёнова Ю.Ф., Королева Е.А., Булумбаева Д.М., Мавлянова К.Р.
Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных режимах инсулинотерапии 259

Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Колесникова Л.И.
Идиопатическое бесплодие у мужчин разных этнических групп: 8-гидрокси-2’-дезоксигуанозин как маркер окислительного стресса 268

Тардов М.В., Стуров Н.В., Мансур Т.И., Сутормин М.В., Пешкин А.Н., Болдин А.В., Талапбек кызы Ш.
Сравнительный анализ микробных маркеров у здоровых лиц и пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в дебюте и на фоне лечения препаратами, изменяющими его течение 275

Усманова А.Ф., Маянская С.Д., Кравцова О.А., Хаитова Ш.Т., Губанова М.Е.
Экспрессия генов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска 282

Кулушев В.М., Шабунин А.В., Багателия З.А., Греков Д.Н., Лебедев С.С., Титов К.С., Соколов Н.Ю., Лебедько М.С., Лукин А.Ю., Шаренкова А.С.
Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака ободочной кишки у коморбидных пациентов 291

Шуйкова Е.А., Запарий С.П., Лецкая О.А., Сокуров А.В., Потапенко О.И.
Клинико-функциональные нарушения и ограничение жизнедеятельности инвалидов вследствие злокачественных новообразований ободочной кишки как базисная основа реабилитационных мероприятий 301

Профилактическая медицина

Новикова Т.А., Безрукова Г.А., Кочетова Н.А.
Распространенность модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска среди работников промышленного производства 309

Юбилеи

Академику РАН Штарку Марку Борисовичу 95 лет 319

Исправления к статье 321

Biomedical sciences

Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Mishina E.S., Zhilyaeva L.V., Sukovatykh B.S., Mishustin V.N., Grigoriev N.N.
Application of factor analysis in assessing the effectiveness of wound treatment 188

Derkach K.V., Basova N.E., Shpakov A.O.
Potentiation of the restorative effect of semaglutide on metabolic and hormonal parameters in rats with diet-induced type 2 diabetes mellitus with intranasally administered insulin 199

Menshchikova E.B., Serykh A.E., Romakh L.P., Petrova E.S., Khrapova M.V., Chechushkov A.V., Oleynik A.S., Kandalintseva N.V.
The dual-action monophenolic antioxidant TS-13 accelerates hair coat restoration in a mouse model of chemotherapy-induced alopecia 211

Poveshchenko A.F., Cherkas V.N., Shipova A.A., Kabakov A.V., Kazakov O.V., Kondratyuk E.Yu., Bodrova N.R., Vasiliev G.V.
Changes in the intestinal microbiota of female Wistar rats with chemically induced breast cancer 220

Slazhneva N.A., Pashkovskaya O.A., Shigaev V.V., Bondarenko N.A.
Effect of phytocomplex consisting of rice husk, green tea and sea buckthorn on bone tissue in osteoporosis model in rats 228

Srubilin D.V., Isakova M.A., Srubilin A.D., Enikeev D.A., Ignatova M.K.
The state of the endothelium and the level of neuron-specific markers of nerve tissue damage in rats with chronic malathion intoxication and methods of correction 237

Clinical medicine

Gubkina L.V., Samodova A.V.
Cytokine regulation in practically healthy women and patients with miscarriage living in the European North and the Arctic regions of the Russian Federation 247

Klimontov V.V., Yakovleva S.A., Semenova Yu.F., Koroleva E.A., Bulumbaeva D.M., Mavlyanova K.R.
Time in ranges and glucose variability in patients with type 2 diabetes on different regimens of insulin therapy 259

Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Labygina A.V., Kolesnikova L.I.
Idiopathic infertility in men of different ethnic groups: 8-hydroxy-2`-deoxyguanosine as a marker of oxidative stress 268

Tardov M.V., Sturov N.V., Mansur T.I., Sutormin M.V., Peshkin A.N., Boldin A.V., Talapbek kyzy Sh.
Comparative analysis of microbial biomarkers in healthy individuals, treatment-naive patients, and those on disease-modifying therapy for multiple sclerosis 275

Usmanova A.F., Mayanskaya S.D., Kravtsova O.A., Khaitova Sh.T., Gubanova M.E.
Expression of genes associated with hemostasis disorders in patients with very high cardiovascular risk 282

Kulushev V.M., Shabunin A.V., Bagatelia Z.A., Grekov D.N., Lebedev S.S., Titov K.S., Sokolov N.Yu., Lebedko M.S., Lukin A.Yu., Sharenkova A.S.
The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced colon cancer in comorbid patients 291

Shuykova E.A., Zapariy S.P., Letskaya O.A., Sokurov A.V., Potapenko O.I.
Clinical and functional disorders and limitations of life activity of people with disabilities due to malignant neoplasms of the colon as the basic basis of rehabilitation measures 301

Preventive medicine

Novikova T.A., Bezrukova A.G., Kochetova N.A.
Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors among industrial workers 309

Anniversaries

RAS Academician Mark Borisovich Stark is 95 years old 319

The article alterations 321

УДК 611.61:616.611 DOI: 10.18699/SSMJ20250501
Обзор литературы / Review article

3D-моделирование артериального русла почки: сравнительный анализ методов визуализации (УЗИ, компьютерная томография и МРТ)

Ш.И. Акбаев[1], З.У. Лечиев[1], И.У. Вагабов[1], Х.М. Батаев[1], Х.А. Абдувосидов[2], Ю.В. Довгялло[3], Э.С. Кафаров[1], С.В. Федоров[4], С.Т. Гусейнова[5]

[1] Чеченский государственный университет им. А.А. Кадырова
364024, г. Грозный, ул. Асланбека Шерипова, 32

[2] Российский биотехнологический университет
125080, г. Москва, Волоколамское ш., 11

[3] Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

[4] Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

[5] Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

Резюме

Современные методы визуализации предоставляют различные возможности для оценки сосудистой анатомии, однако их сравнительная эффективность для создания точных трехмерных моделей артериального русла почки остается недостаточно изученной. **Материал и методы**. Проведен систематический обзор научной литературы за период 2005–2022 гг. с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY.RU. Проанализированы технические характеристики, диагностические возможности и ограничения УЗИ, компьютерной томографии (КТ) и МРТ. **Результаты**. УЗИ является доступным скрининговым методом, но имеет ограничения в построении точных 3D-моделей. КТ-ангиография обеспечивает наивысшее пространственное разрешение и детализацию сосудистой архитектоники, но сопряжена с лучевой нагрузкой и риском нефропатии. МРТ представляет оптимальный баланс между качеством визуализации и безопасностью, особенно с применением бесконтрастных методик и динамических последовательностей. **Заключение**. Целесообразен комплексный подход с использованием взаимодополняющих методов визуализации для создания точных трехмерных моделей артериальных сосудов почки, позволяющих компенсировать ограничения каждого отдельного метода. Внедрение современных технологий 3D-моделирования в клиническую практику способствует улучшению предоперационного планирования и повышению безопасности органосохраняющих операций на почке, что имеет принципиальное значение для персонализированного подхода в современной урологии и сосудистой хирургии.

Ключевые слова: почечная артерия, 3D-моделирование, визуализация, компьютерная томография, МРТ, УЗИ, почечная ангиография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Абдувосидов Х.А., e-mail: sogdian99@gmail.com

Для цитирования. Акбаев Ш.И., Лечиев З.У., Вагабов И.У., Батаев Х.М., Абдувосидов Х.А., Довгялло Ю.В., Кафаров Э.С., Федоров С.В., Гусейнова С.Т. 3D-моделирование артериального русла почки: сравнительный анализ методов визуализации (УЗИ, компьютерная томография и МРТ). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20250501

3D modeling of the renal arterial bed: comparative analysis of visualization methods (ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging)

Sh.I. Akbaev[1], Z.U. Lechiev[1], I.U. Vagabov[1], Kh.M. Bataev[1], Kh.A. Abduvosidov[2], Yu.V. Dovgyallo[3], E.S. Kafarov[1], S.V. Fedorov[4], S.T. Guseynova[5]

[1] *Kadyrov Chechen State University*
364907, Grozny, Aslanbeka Sheripova st., 32

[2] *Russian Biotechnological University*
125080, Moscow, Volokolamskoe hwy., 1

[3] *Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia*
400066, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1

[4] *Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia*
450008, Ufa, Lenina st., 3

[5] *Dagestan State Medical University of Minzdrav of Russia*
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1

Abstract

Modern imaging techniques provide various opportunities for assessing vascular anatomy, but their comparative effectiveness in creating accurate three-dimensional models of the renal arterial bed remains poorly understood. **Material and methods**. A systematic review of the scientific literature for the period 2005–2022 was conducted using the PubMed, Scopus, Web of Science and eLIBRARY.RU databases. Technical characteristics, diagnostic capabilities and limitations of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging were analyzed. **Results**. Ultrasonography is an accessible screening method, but has limitations in constructing accurate 3D models. Computed tomography angiography provides the highest spatial resolution and detailing of vascular architecture, but is associated with radiation exposure and the risk of nephropathy. Magnetic resonance imaging represents an optimal balance between visualization quality and safety, especially with the use of non-contrast techniques and dynamic sequences. **Conclusions**. It is advisable to use a comprehensive approach using complementary visualization methods to create accurate three-dimensional models of renal arterial vessels, which allows compensating for the limitations of each individual method. The introduction of modern 3D modeling technologies into clinical practice helps improve preoperative planning and increase the safety of organ-preserving kidney surgeries, which is of fundamental importance for a personalized approach in modern urology and vascular surgery.

Key words: renal artery, 3D modeling, visualization, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonography, renal angiography.

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

Correspondence author. Abduvosidov Kh.A. email: sogdiana99@gmail.com

Citation. Akbaev Sh.I., Lechiev Z.U., Vagabov I.U., Bataev Kh.M., Abduvosidov Kh.A., Dovgyallo Yu.V., Kafarov E.S., Fedorov S.V., Guseynova S.T. 3D modeling of the renal arterial bed: comparative analysis of visualization methods (ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250501

Введение

В современной медицине детальное изучение сосудистой анатомии почки приобретает ключевое значение для эффективной диагностики и лечения. Развитие органосохраняющей хирургии требует точного понимания индивидуальных особенностей ветвления почечных артерий. Существующие теории интраорганного артериального ветвления (классическая трехветвевая и более современная с делением на переднюю и заднюю ветви) демонстрируют сложность и вариативность почечной сосудистой архитектоники [1, 2]. Современные методы визуализации (УЗИ), компьютерная томография (КТ), МРТ) предоставляют различные возможности для оценки сосудистой анатомии, однако их сравнительная эффективность для создания точных трехмерных моделей артериального русла почки остается недостаточно изученной. Клинически значимым является не только количество артериальных ветвей, но и их пространственное расположение относительно почечных структур, что определяет необходимость комплексного сравнительного анализа существующих методов визуализации [1, 3].

Материал и методы

Проведен систематический обзор научной литературы по методам визуализации артериального русла почки для 3D-моделирования. Информационный поиск осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY.RU за период с 2005 по 2022 г. Поиск

выполнялся по ключевым словам: «почечная артерия», «визуализация», «3D-моделирование», «компьютерная томография», «магнитно-резонансная томография», «ультразвуковое исследование», «почечная ангиография» и их англоязычным эквивалентам. Отбор публикаций проводился согласно критериям включения: оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, посвященные визуализации почечных артерий с использованием УЗИ, КТ и МРТ.

Результаты

УЗИ является наиболее доступным и безопасным методом визуализации сосудистой системы почки. Он не требует контрастных агентов и ионизирующего излучения, что особенно важно для пациентов с противопоказаниями к другим методам. Однако УЗИ ограничено в пространственном разрешении и глубине проникновения, что затрудняет построение точных 3D-моделей, особенно у пациентов с избыточной массой тела или при сложной анатомии. Как правило, УЗИ эффективно для первичной оценки, но уступает КТ и МРТ по детализации сосудистого русла и точности сегментации.

3D-моделирование артериального русла почки при УЗИ базируется на доплерографии и трехмерном сканировании. Доплерография позволяет визуализировать кровоток в сосудах, а трехмерное сканирование обеспечивает получение серии двумерных изображений с последующей их реконструкцией в 3D-модель. Современные ультразвуковые аппараты оснащены специализированными датчиками, способными получать объемные данные в реальном времени, что относится к технологии 4D. УЗИ для 3D-моделирования почечных артерий имеет ряд преимуществ. Метод неинвазивен, безопасен, доступен и характеризуется относительно низкой стоимостью. Технология обеспечивает возможность динамического наблюдения в режиме реального времени без необходимости контрастирования, а также позволяет многократно повторять исследование [4]. Однако при использовании УЗИ глубина визуализации ограничена, особенно у пациентов с ожирением; результаты исследования зависят от опыта и квалификации специалиста; возникают трудности в визуализации мелких сосудов (диаметром менее 1–2 мм); наблюдаются артефакты от газа в кишечнике и костных структур. Кроме того, 3D-реконструкции характеризуются невысоким пространственным разрешением.

Как отмечают A. Fenster et al., трехмерное УЗИ позволило достичь возможности визуализации в режиме реального времени с использованием двухмерных матричных датчиков и почти реального времени при механическом сканировании линейными датчиками [5]. Однако для моделирования сосудистой системы почки ультразвуковая технология имеет свои особенности. Доплеровские режимы УЗИ открывают дополнительные возможности для анализа кровотока. В частности, в исследованиях, проведенных P.A. Picot et al., продемонстрирована методика трехмерной цветовой доплеровской визуализации, которая может применяться для оценки почечной васкуляризации [6]. Аналогично, D.H. Pretorius et al. представили метод трехмерного сонографического анализа, основанного на данных цветового доплера и изображениях в серой шкале [7].

Автоматизированные алгоритмы сегментации сосудистых структур для трехмерных ультразвуковых изображений пока недостаточно надежны для использования в повседневной клинической практике [5]. Полуавтоматизированные подходы обычно требуют от пользователя идентификации исследуемого органа или патологии, после чего компьютерный алгоритм выполняет разметку автоматически. Хотя такой подход проще ручного выделения, он все еще требует взаимодействия с пользователем, что создает определенные трудности в рутинной практике. Для улучшения навигации при инвазивных процедурах разрабатываются специальные интерфейсы трехмерного УЗИ, которые позволяют врачу манипулировать 3D-изображением и выбирать локации для вмешательства. Такие системы включают визуализацию планируемой траектории инструмента и помогают в систематическом наведении на заранее выбранные точки [8].

КТ с ангиографией в настоящее время считается одним из наиболее информативных методов для детальной оценки артериального русла почки и построения трехмерных моделей. Именно КТ позволяет визуализировать не только основные стволы почечных артерий, но и их внутриорганные ветвления — до сегментарных и даже междольковых артерий, что особенно важно с учетом выраженной анатомической вариабельности сосудистой системы почки. Например, как показано в исследовании И.У. Вагапова и соавт., использование 3D-реконструкций на основе КТ-данных дало возможность количественно оценить варианты деления главной почечной артерии: в 84,6 % случаев выявлена бифуркация на вентральную и дорсальную ветви, а в 17,1 % — деление на верхнюю, центральную и нижнюю ветви, что отражает как индивидуальные особенности, так и сложность кровоснабжения различных сегментов почки [9]. КТ-ангиография позволяет получать

детальные изображения сосудистой анатомии почек с высоким пространственным и временным разрешением, что критически важно для предоперационного планирования и интраоперационной навигации [10].

Современные мультиспиральные компьютерные томографы обеспечивают получение тонких срезов (до 0,5 мм), что существенно повышает точность последующей реконструкции и сегментации сосудов почки. КТ-изображения служат основой для создания наиболее детализированных трехмерных моделей, позволяющих визуализировать не только магистральные артерии, но и сегментарные ветви почечных артерий вплоть до междольковых артерий. Это особенно важно при планировании органосохраняющих операций на почке, требующих точной оценки зон кровоснабжения [11].

Особую ценность представляет способность КТ визуализировать множественные почечные артерии, которые, по данным литературы, встречаются в 6–10 % случаев. Наличие дополнительных почечных артерий существенно влияет на диаметр основного сосуда, что необходимо учитывать при планировании хирургических вмешательств. КТ-ангиография позволяет не только обнаружить такие анатомические особенности, но и точно определить место отхождения, ход и зону кровоснабжения каждой артерии [12].

В то же время, несмотря на высокую информативность и детализацию получаемых изображений, метод имеет ряд существенных ограничений, которые необходимо учитывать при выборе оптимальной стратегии визуализации почечных артерий [13]. Одним из ключевых недостатков КТ является необходимость использования йодсодержащих контрастных препаратов, что сопряжено с риском развития контраст-индуцированной нефропатии, особенно у пациентов с исходно нарушенной функцией почек. Так, у пациентов с хронической болезнью почек 3–4-й стадии вероятность развития острого почечного повреждения после введения контраста может достигать 25–30 %, что делает КТ-ангиографию нежелательной или даже противопоказанной в данной группе [14].

Значительным ограничением КТ является высокая лучевая нагрузка на пациента; для получения качественных изображений сосудистой анатомии почек часто требуется многофазное сканирование, что существенно увеличивает дозу облучения. Эффективная доза при КТ-ангиографии почек может составлять от 10 до 25 мЗв, что эквивалентно 500–1250 рентгенограммам органов грудной клетки. Данное обстоятельство ограничивает возможность повторного применения метода для динамического наблюдения, особенно у молодых пациентов и детей [15].

Технические аспекты создания трехмерных моделей на основе КТ-данных также заслуживают внимания. Описаны трудности, возникающие при сегментации сосудистых структур из-за наличия артефактов от движения, металлических имплантатов или недостаточного контрастирования. В случаях КТ-сканирования низкого качества время, необходимое для построения 3D-модели, может значительно увеличиваться (более 48 ч), а в некоторых случаях требуется мультидисциплинарное обсуждение с участием опытных радиологов [16].

При построении 3D-моделей сосудистого русла критическое значение имеет программное обеспечение, используемое для реконструкции. Современные решения включают системы, обученные нейронными сетями, которые способны автоматически рассчитывать диаметр и длину сосудов, значительно ускоряя процесс создания модели. В процессе реконструкции двухмерные срезы объединяются и интерпретируются специализированными алгоритмами или опытным специалистом. Роль квалифицированного оператора остается критически важной: он может корректировать автоматические сегментации, исправлять ошибки алгоритмической обработки, выбирать оптимальные параметры отображения различных структур, что в конечном итоге определяет качество и диагностическую ценность итоговой 3D-модели [17].

Важным ограничением применения трехмерных моделей на основе КТ является их ограниченная доступность в повседневной клинической практике. Создание качественных трехмерных виртуальных моделей (3DVM) требует тесного сотрудничества с биомедицинскими инженерами и специалистами по медицинской визуализации. Процесс включает несколько этапов: сегментацию почечной паренхимы с использованием селективного порогового подхода, выделение сосудистых структур методом динамического наращивания регионов, математическое моделирование и создание интерактивного файла [18]. Весь этот процесс требует участия специализированного биоинженера и занимает от 24 до 48 ч, что ограничивает возможность широкого применения метода в экстренных случаях.

МРТ, особенно с применением ангиографических протоколов, также используется для 3D-моделирования сосудистой системы почки. В современной клинической практике применяются различные МР-последовательности. Контрастная МР-ангиография с использованием гадолиний-содержащих препаратов обеспечивает

высокое пространственное разрешение до 0,5 мм, что позволяет четко визуализировать как основной ствол почечной артерии, так и сегментарные ветви вплоть до мелких артериальных ветвлений [19]. Значительный прогресс достигнут и в области бесконтрастных методик МР-ангиографии, включая технологии time-of-flight (TOF) и фазоконтрастную ангиографию. Особую ценность представляет методика TWIST (time-resolved imaging with stochastic trajectories), позволяющая наблюдать динамику контрастирования сосудистого русла в реальном времени [20].

Динамическая контрастная МР-ангиография с применением последовательностей с радиальным заполнением k-пространства (KWIC) и спойлированных градиентных последовательностей (FLASH) обеспечивает высокое временное разрешение при сохранении качества изображений. Обе эти последовательности активно применяются в клинических исследованиях почечной перфузии, хотя имеют различные характеристики по качеству изображения и чувствительности к артефактам движения [21]. Так, сравнительный анализ эффективности МР-ангиографических методик для визуализации почечных артерий, выполненный с участием 43 пациентов с подозрением на стеноз артериального анастомоза почечного трансплантата, продемонстрировал высокую эффективность МРТ для создания диагностических изображений почечного артериального русла [22]. МР-ангиография обеспечила диагностическое качество изображения почти у всех обследованных, с высокими оценками качества изображений от независимых экспертов. Межэкспертное согласие составило статистически значимый уровень ($p < 0{,}001$), что подтверждает надежность метода.

МРТ обладает рядом существенных преимуществ при исследовании артериального русла почек. Отсутствие ионизирующего излучения делает данный метод безопасным даже для пациентов, нуждающихся в повторных обследованиях. Высокая контрастность мягких тканей позволяет дифференцировать различные анатомические структуры гораздо лучше, чем при использовании других методов визуализации. Возможность проведения мультипланарных и трехмерных реконструкций обеспечивает всестороннюю оценку сосудистой архитектоники почки. Кроме того, современные методики МРТ позволяют проводить количественную оценку почечного кровотока и даже рассчитывать скорость клубочковой фильтрации, что подтверждается приведенными в контексте данными сравнительных исследований МР-перфузии и традиционных методов определения скорости клубочковой фильтрации [23]. Технологии параллельного сбора данных, недосэмплинга k-пространства и итеративных реконструкций значительно сокращают время сканирования, сохраняя высокое пространственное и временное разрешение, что критически важно для визуализации артериального русла почек.

Существует ряд недостатков, ограничивающих применение МРТ. Процедура требует значительного времени (20–40 минут), что затрудняет диагностику у беспокойных пациентов. Получение качественных изображений с минимальным шагом сканирования малодоступно по нескольким причинам: МРТ-сканеры, способные выполнять высокоточные исследования с минимальным шагом, являются более дорогостоящими; исследования с детальным разрешением требуют значительно больше времени, поскольку необходимо получать большее количество срезов; не все МРТ-аппараты оснащены современными технологиями и программным обеспечением для высокоточной съемки. Увеличенная продолжительность исследования создает дополнительные трудности для пациентов с клаустрофобией или двигательными нарушениями [24]. Метод чувствителен к движениям, что может снижать качество изображений. Наличие металлических имплантатов создает артефакты, искажающие результаты. Существуют абсолютные противопоказания, включая установленные кардиостимуляторы и выраженную клаустрофобию. Экономические факторы также ограничивают доступность МРТ из-за высокой стоимости оборудования и самого исследования. В техническом аспекте МРТ несколько уступает КТ по пространственному разрешению получаемых изображений [25].

Обсуждение

Сравнительный анализ методов визуализации артериального русла почки для 3D-моделирования выявляет существенные различия в диагностических возможностях каждой технологии. УЗИ, являясь наиболее доступным и безопасным методом, обеспечивает возможность первичной оценки почечного кровотока в реальном времени без контрастных препаратов. Однако технология трехмерной реконструкции сосудистого русла на основе УЗИ ограничена несовершенством алгоритмов автоматической сегментации. Полуавтоматические подходы требуют значительного взаимодействия с пользователем, снижая их практическую ценность в рутинной клинической работе. КТ с ангиографией обеспечивает высокую точность в детализации сосудистой анатомии почки. Особую ценность представляет способность КТ визуализировать множествен-

ные почечные артерии, встречающиеся в 6–10 % случаев, а также определять их точное расположение, ход и зону кровоснабжения. Эти данные критически важны для планирования хирургических вмешательств, особенно органосохраняющих операций. Однако метод имеет существенные ограничения, связанные с необходимостью использования йодсодержащих контрастных препаратов. МРТ демонстрирует высокую эффективность для создания диагностических изображений почечного артериального русла; так, метод QISS обеспечил диагностическое качество изображения у 100 % обследованных пациентов, с высокой межэкспертной согласованностью [22]. Данные бесконтрастные последовательности особенно ценны для пациентов с почечной недостаточностью.

При сопоставлении трех методов очевидно, что УЗИ уступает в точности и детализации КТ и МРТ, но выигрывает в безопасности и доступности. КТ превосходит другие методы в пространственном разрешении и скорости получения данных, но связана с лучевой нагрузкой и риском нефропатии. МРТ обеспечивает оптимальный баланс между детализацией изображения и безопасностью, особенно при использовании бесконтрастных методик. Динамические контрастные МР-последовательности, такие как TWIST и KWIC, открывают новые возможности для оценки почечной перфузии и функционального состояния паренхимы, что недоступно при использовании КТ и УЗИ. Корреляция между результатами неинвазивной МР-ангиографии и цифровой субтракционной ангиографии свидетельствует о том, что современные МР-технологии могут успешно заменять инвазивные методики в диагностическом процессе.

Важным аспектом создания качественных 3D-моделей является выбор соответствующего программного обеспечения и квалификация специалистов. Внедрение систем автоматической сегментации на основе машинного обучения показывает перспективные результаты в ускорении процесса создания моделей, однако экспертная оценка и коррекция остаются необходимыми для обеспечения диагностической точности. В контексте трехмерного моделирования артериального русла почки важно учитывать взаимодополняющий характер различных методов визуализации. Так, УЗИ может служить скрининговым методом, КТ обеспечивает детальную анатомическую информацию, а МРТ предоставляет функциональную оценку без нефротоксичных контрастов.

Заключение

Анализ современных методов визуализации артериального русла почки для создания трехмерных моделей выявил специфические преимущества и ограничения каждого из них. УЗИ, несмотря на доступность и безопасность, имеет существенные ограничения в возможностях детализации сосудистой архитектоники и трехмерного моделирования. КТ-ангиография обеспечивает наивысшее пространственное разрешение с детальной визуализацией вариантной анатомии почечных артерий, однако сопряжена с рисками контраст-индуцированной нефропатии и лучевой нагрузкой. МРТ представляет оптимальный баланс между детализацией изображений и безопасностью, особенно при использовании бесконтрастных методик, а технологии TWIST и KWIC открывают дополнительные возможности для функциональной оценки почечной перфузии. Комплексный подход с использованием взаимодополняющих методов визуализации представляется наиболее эффективным для создания точных трехмерных моделей, позволяя компенсировать ограничения каждого отдельного метода. Внедрение современных технологий 3D-моделирования в клиническую практику способствует улучшению предоперационного планирования и повышению безопасности органосохраняющих операций на почке, что имеет принципиальное значение для персонализированного подхода в современной урологии и сосудистой хирургии.

Список литературы / References

1. Колсанов А.В., Иванова В.Д., Назарян А.К., Яремин Б.И., Чаплыгин С.С., Мякотных М.Н. Вариантная трехмерная анатомия почечных артерий: клиническое применение. *Морфол. ведомости.* 2016;24(4):46–52. doi: 10.20340/mv-mn

Kolsanov A.V., Ivanova V.D., Nazaryan A.K., Yaremin B.I., Chaplygin S.S., Myakotnykh M.N. Variant three-dimensional anatomy of the renal arteries: the clinical application. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter.* 2016;24(4):46–52. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn

2. Колсанов А.В., Иванова В.Д., Чаплыгин С.С., Яремин Б.И., Назарян А.К., Юнусов Р.Р. Проблемы вариантной анатомии почечных артерий. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2017;7(12):1655–1657.

Kolsanov A.V., Ivanova V.D., Chaplygin S.S., Yaremin B.I., Nazaryan A.K., Yunusov R.R. The problems of variant anatomy of the renal arteries. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2017;7(12):1655–1657. [In Russian].

3. Докаева Т.С., Кафаров Э.С., Верзиханов А.З. Структурно-количественный анализ сегментарных артерий почек человека. *Ж. теор. клинич. и эксперимент. морфологии.* 2021;2(1-2):49–59. doi: 10.28942/jtcem.v3i1-2.167.

Dokaeva T.S., Kafarov E.S., Verzikhanov A.Z. Structural and quantitative analysis of the segmental arteries of the human kidney. *Zhurnal teoreticheskoy, klinicheskoy i eksperimental'noy morfologii = Journal of Theoretical, Clinical and Experimental Morphology.* 2021;2(1-2):49–59. [In Russian]. doi: 10.28942/jtcem.v3i1-2.167

4. Trunz L.M., Balasubramanya R. Doppler renal assessment, protocols, and interpretation. *In: StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2023.

5. Fenster A., Parraga G., Bax J. Three-dimensional ultrasound scanning. *Interface Focus.* 2011;1(4):503–519. doi: 10.1098/rsfs.2011.0019

6. Picot P.A., Rickey D.W., Mitchell R., Rankin R.N., Fenster A. Three-dimensional colour Doppler imaging. *Ultrasound Med. Biol*. 1993;19(2):95–104. doi: 10.1016/0301-5629(93)90001-5

7. Pretorius D.H., Nelson T.R., Jaffe J.S. 3-dimensional sonographic analysis based on color flow Doppler and gray scale image data: a preliminary report. *J. Ultrasound Med*. 1992;11(5):225–232. doi: 10.7863/jum.1992.11.5.225

8. Pourtaherian A., Scholten H., Kusters L., Zinger S., Mihajlovic N., Kolen A., Zou F., Ng G., Korsten H., de With P.H.N. Medical instrument detection in 3-Dimensional ultrasound data volumes. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2017;36(8):1664–1675. doi: 10.1109/TMI.2017.2692302

9. Вагабов И.У., Зенин О.К., Кафаров Э.С. Трехмерный структурный анализ вариантов деления артериального русла почки человека. *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2020;(3):48–57. doi: 10.21685/2072-3032-2020-3-5

Vagabov I.U., Zenin O.K., Kafarov E.S. 3-D structural analysis of human kidney's arterial channel branching variants. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences.* 2020;(3):48–57. [In Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2020-3-5

10. Колсанов А.В., Иванова В.Д., Гелашвили О.А., Назарян А.К. Клиническая анатомия почечных артерий по данным компьютерного моделирования. *Морфология.* 2019;155(3):28–32.

Kolsanov A.V., Ivanova V.D., Gelashvili O.A., Nazaryan A.K. Clinical anatomy of the renal arteries according to computer modeling. *Morfologiya = Morphology.* 2019; 155(3):28–32. [In Russian].

11. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Терновой Н.К., Дзеранов Н.К., Ахвледиани Н.Д., Фиев Д.Н., Хохлачев С.Б., Петровский Н.В., Матюхов И.П., Песегов С.В. Компьютерное моделирование – инновационная методика в диагностике и планировании лечения пациентов с хирургическими заболеваниями почек. *Урал. мед. ж*. 2012;(9):84–87.

Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Ternovoy N.K., Dzeranov N.K., Akhvlediani N.D., Fiev D.N., Khohlachev S.B., Petrovsky N.V., Matyukhov I.P., Pesegov S.V. Computer-assisted simulation as an innovation technique in diagnosis and planning of treatment of patients with surgical kidney diseases. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2012;(9):84–87. [In Russian].

12. Majos M., Stefańczyk L., Szemraj-Rogucka Z., Elgalal M., De Caro R., Macchi V., Polguj M. Does the type of renal artery anatomic variant determine the diameter of the main vessel supplying a kidney? A study based on CT data with a particular focus on the presence of multiple renal arteries. *Surg. Radiol. Anat*. 2018;40(4):381–388. doi: 10.1007/s00276-017-1930-z

13. Amparore D., Pecoraro A., Piramide F., Verri P., Checcucci E., de Cillis S., Piana A., Burgio M., Di Dio M., Manfredi M., Fiori C., Porpiglia F. Three-dimensional imaging reconstruction of the kidney's anatomy for a tailored minimally invasive partial nephrectomy: A pilot study. *Asian Journal of Urology.* 2022;9(3):263–271. doi: 10.1016/j.ajur.2022.06.003

14. Porpiglia F., Amparore D., Checcucci E., Manfredi M., Stura I., Migliaretti G., Autorino R., Ficarra V., Fiori C. Three-dimensional virtual imaging of renal tumours: a new tool to improve the accuracy of nephrometry scores. *BJU Int*. 2019;124(6):945–954. doi: 10.1111/bju.14894

15. Buffi N., Lista G., Larcher A., Lughezzani G., Ficarra V., Cestari A., Lazzeri M., Guazzoni G. Margin, ischemia, and complications (MIC) score in partial nephrectomy: a new system for evaluating achievement of optimal outcomes in nephron-sparing surgery. *Eur. Urol*. 2012;62(4):617–618. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.001

16. Koetzier L.R., Mastrodicasa D., Szczykutowicz T.P., van der Werf N.R., Wang A.S., Sandfort V., van der Molen A.J., Fleischmann D., Willemink M.J. Deep learning image reconstruction for CT: technical principles and clinical prospects. *Radiology*. 2023;306(3):e221257. doi: 10.1148/radiol.221257

17. Ramazanli B., Yagmur O., Sarioglu E.C., Salman H.E. Modeling techniques and boundary conditions in abdominal aortic aneurysm analysis: latest developments in simulation and integration of machine learning and data-driven approaches. *Bioengineering (Basel)*. 2025;12(5):437. doi: 10.3390/bioengineering12050437

18. Amparore D., Pecoraro A., Piramide F., Verri P., Checcucci E., de Cillis S., Piana A., Burgio M., Di Dio M., Manfredi M., Fiori C., Porpiglia F. Three-dimensional imaging reconstruction of the kidney's anatomy for a tailored minimally invasive partial nephrectomy: A pilot study. *Asian J. Urol*. 2022;9(3):263–271. doi: 10.1016/j.ajur.2022.06.003

19. Wigh Lipsø K., Hansen E.S.S., Tougaard R.S., Laustsen C., Ardenkjaer-Larsen J.H. Renal MR angiography and perfusion in the pig using hyperpolarized water. *Magn. Reson. Med*. 2017;78(3):1131–1135. doi: 10.1002/mrm.26478

20. Lim R., Shapiro M., Wang E., Law M., Babb J.S., Rueff L.E., Jacob J.S., Kim S., Carson R.H., Mulholland T.P., Laub G., Hecht E. 3D time-resolved MR angiography (MRA) of the carotid arteries with time-resolved imaging with stochastic trajectories: comparison with 3D contrast-enhanced bolus-chase MRA and 3D time-of-flight MRA. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2008;29(10):1847–1854. doi: 10.3174/ajnr.A1252

21. Eikefjord E., Andersen E., Hodneland E., Zöllner F., Lundervold A., Svarstad E., Rørvik J. Use of 3D DCE-MRI for the estimation of renal perfusion and glomerular filtration rate: an intrasubject comparison of FLASH and KWIC with a comprehensive framework for evaluation. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2015;204(3):W273–W281. doi: 10.2214/AJR.14.13226

22. Serhal A., Aouad P., Serhal M., Serhal A., Aouad P., Serhal M., Pathrose A., Lombardi P., Carr J., Avery R., Edelman R.R. Evaluation of renal allograft vasculature using non-contrast 3D inversion recovery balanced steady-state free precession MRA and 2D quiescent-interval slice-selective MRA. *Explor. Res. Hypothesis Med*. 2021;6(3):90–98. doi: 10.14218/ERHM.2021.00011

23. Buchanan C.E., Mahmoud H., Cox E.F., McCulloch T., Prestwich B.L., Taal M.W., Selby N.M., Francis, S.T. Quantitative assessment of renal structural and functional changes in chronic kidney disease using multi-parametric magnetic resonance imaging. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2020;35(6):955–964. doi: 10.1093/ndt/gfz129

24. Murali S., Ding H., Adedeji F., Qin C., Obungoloch J., Asllani I., Anazodo U., Ntusi N.A.B., Mammen R., Niendorf T., Adeleke S. Bringing MRI to low- and middle-income countries: Directions, challenges and potential solutions. *NMR Biomed*. 2024;37(7):e4992. doi: 10.1002/nbm.4992

25. Терновой С.К., Синицын В.Е., Беличенко О.И., Стукалова О.В. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии. *РМЖ.* 1996;(7):1.

Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E., Belichenko O.I., Stukalova O.V. Clinical application of magnetic resonance imaging. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal.* 1996;(7):1. [In Russian].

Сведения об авторах:

Акбаев Шамиль Исмаилович, ORCID: 0009-0004-1614-0742, e-mail: shamil-akbaev@mail.ru
Лечиев Зелимхан Умарович, ORCID: 0009-0000-8673-1346, e-mail: drzelimhan@gmail.com
Вагабов Ислам Узгенбайевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6033-8148, e-mail: malsi_85@mail.ru
Батаев Хизир Мухидинович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3213-6474, e-mail: hizir62@mail.ru
Абдувосидов Хуршед Абдувохидович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5655-338X, e-mail: sogdiana99@gmail.com
Довгялло Юлия Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6626-0361, e-mail: dovgiallo1@mail.ru
Кафаров Эдгар Сабирович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9735-9981, e-mail: edgar.kafaroff@yandex.ru
Федоров Сергей Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6106-0301, e-mail: fedorow707@mail.ru
Гусейнова Сабина Тагировна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7672-3606, e-mail: vagabova80@mail.ru

Information about the authors:

Shamil' I. Akbaev, ORCID: 0009-0004-1614-0742, e-mail: shamil-akbaev@mail.ru
Zelimkhan U. Lechiev, ORCID: 0009-0000-8673-1346, e-mail: drzelimhan@gmail.com
Islam U. Vagabov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6033-8148, e-mail: malsi_85@mail.ru
Khizir M. Bataev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3213-6474, e-mail: hizir62@mail.ru
Khurshed A. Abduvosidov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5655-338X, e-mail: sogdiana99@gmail.com
Iuliya V. Dovgyallo, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6626-0361, e-mail: dovgiallo1@mail.ru
Edgar S. Kafarov, doctor of medical sciences, associate professor, ORCID: 0000-0001-9735-9981, e-mail: edgar.kafaroff@yandex.ru
Sergei V. Fedorov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6106-0301, e-mail: fedorow707@mail.ru
Sabina T. Guseynova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7672-3606, e-mail: vagabova80@mail.ru

Поступила в редакцию 13.05.2025
После доработки 05.06.2025
Принята к публикации 15.09.2025

Received 13.05.2025
Revision received 05.06.2025
Accepted 15.09.2025

УДК 616.65-006:616-006.6 DOI: 10.18699/SSMJ20250502
Обзор литературы / Review article

Targeting the feminized nature of prostate cancer exploring estrogen-driven metabolic reprogramming and its therapeutic intervention: a narrative review

M.M. Akl[1], A. Ahmed[2]

[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

Prostate cancer (PCa) has long been classified as an androgen-driven malignancy; however, mounting evidence underscores the pivotal role of estrogen in its initiation, progression, and therapeutic resistance. This review establishes that PCa exhibits intrinsic estrogen dependence through intratumoral aromatization, positioning it within the spectrum of estrogen-driven malignancies. Through integrative molecular analyses, we elucidate how estrogen orchestrates metabolic reprogramming, shifting prostate tumors toward enhanced lipid oxidation and glucose uptake a hallmark of glucolipotoxicity. Mechanistically, estrogen signaling, primarily via the PI3K/AKT pathway, drives the upregulation of carnitine palmitoyltransferase 1 and glucose transporter 1, fueling a metabolic storm characterized by oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and chronic inflammatory signaling. This metabolic adaptation enables androgen-independent survival, presenting a critical vulnerability overlooked by conventional androgen-targeted therapies. Our findings necessitate a paradigm shift in the classification and treatment of PCa, advocating for a novel therapeutic framework targeting the estrogen–metabolic axis. We propose a precision strategy integrating aromatase inhibition, estrogen receptor blockade, and metabolic stress modulation to counteract castration-resistant disease. Recognizing PCa as an estrogen-driven, metabolically adaptive malignancy transforms its clinical understanding and therapeutic approach, demanding urgent reconsideration of current oncologic paradigms.

Key words: prostate cancer, estrogen signaling, metabolic reprogramming, glucolipotoxicity, therapeutic resistance.

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. Targeting the feminized nature of prostate cancer exploring estrogen-driven metabolic reprogramming and its therapeutic intervention: a narrative review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):14–26. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250502

Целевая терапия феминизированной природы рака предстательной железы: изучение эстроген-зависимой метаболической перепрограммировки и ее терапевтического вмешательства: нарративный обзор

М.М. Акль, А. Ахмед

[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

Рак предстательной железы (РПЖ) традиционно рассматривается как андроген-зависимое злокачественное новообразование. Однако накапливающиеся данные подчеркивают ключевую роль эстрогенов в его инициации, прогрессии и резистентности к терапии. Данный обзор устанавливает, что РПЖ обладает внутренней эстрогеновой зависимостью за счет интраопухолевой ароматизации, что позволяет рассматривать его в спектре эстроген-зависимых новообразований. Путем интегративного молекулярного анализа мы демонстрируем, как эстрогены регулируют метаболическую перепрограммировку, смещая опухоли предстательной железы к усиленному окислению липидов и захвату глюкозы признакам глюколипотоксичности. Механистически эстрогеновая сигнализация, преимущественно через путь PI3K/AKT, способствует повышенной экспрессии карнитинпальмитоилтрансферазы-1 и транспортера глюкозы-1, что запускает метаболическую бурю, характеризующуюся окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией и хроническим воспалительным сигналингом. Эта метаболическая адаптация позволяет опухолевым клеткам выживать независимо от андрогенов, создавая критическую уязвимость, которую игнорируют традиционные методы андроген-таргетной терапии. Наши выводы требуют пересмотра классификации и лечения РПЖ, предлагая новый терапевтический подход, нацеленный на ось «эстроген–метаболизм». Мы предлагаем точечную стратегию, включающую ингибирование ароматазы, блокаду эстрогеновых рецепторов и модуляцию метаболического стресса для борьбы с кастрационно-резистентной формой заболевания. Признание РПЖ как эстроген-зависимой метаболически адаптивной злокачественности изменяет его клиническое понимание и терапевтический подход, требуя срочного пересмотра существующих онкологических парадигм.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эстрогеновая сигнализация, метаболическое перепрограммирование, глюколипотоксичность, терапевтическая резистентность.

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. Целевая терапия феминизированной природы рака предстательной железы: изучение эстроген-зависимой метаболической перепрограммировки и ее терапевтического вмешательства: нарративный обзор. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):14–26. doi: 10.18699/SSMJ20250502

Introduction

Prostate cancer is one of the most prevalent malignancies in men, ranking as the second most diagnosed cancer and a leading cause of cancer-related mortality, with a median age of diagnosis around 66 years [1]. Its pathophysiology is driven by a complex interplay of genetic, hormonal, and immune-mediated mechanisms, primarily through androgen receptor (AR) signaling, which, when dysregulated via genetic mutations, epigenetic modifications, or amplification, leads to uncontrolled proliferation and disease progression [2].

Additionally, key molecular pathways such as PI3K/Akt and TGF-β, alongside immune-suppressive interactions within the tumor microenvironment involving tumor-associated macrophages, regulatory T cells, and myeloid-derived suppressor cells, contribute to tumor immune evasion [3]. The current cornerstone of treatment remains androgen deprivation therapy, achieved through surgical or pharmacological castration to suppress AR activity; however, the inevitable emergence of castration-resistant prostate cancer (CRPC) underscores the need for alternative therapeutic strategies [4]. Growing evidence suggests that estrogenic signaling may play a more significant role in prostate carcinogenesis than previously recognized, particularly through the age-related upregulation of aromatase, an enzyme responsible for converting testosterone into estrogen within the prostate, thereby shifting the androgen-to-estrogen balance in favor of tumor-promoting estrogen receptor (ER)-mediated pathways [5]. While ERα activation has been associated with proliferative and inflammatory responses, ERβ appears to exert tumor-suppressive effects, highlighting the complexity of estrogen's role in prostate cancer progression [6]. This review proposes a paradigm shift in the understanding of prostate cancer by redefining it as an estrogen-driven malignancy, akin to hormone receptor-positive female cancers such as breast and endometrial cancer, which could open new therapeutic avenues such as selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. By challenging the traditional androgen-centric model, this perspective aims to enhance our understanding of prostate cancer pathogenesis and introduce novel treatment strategies that could improve patient outcomes.

Material and methods

A comprehensive narrative review was conducted to explore the estrogen-driven metabolic reprogramming of prostate cancer and its therapeutic

implications. A systematic literature search was performed using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, incorporating Medical Subject Headings (MeSH) terms and free-text keywords such as "Estrogen Signaling in Prostate Cancer," "Aromatase and Prostate Tumorigenesis," "Metabolic Reprogramming in Hormone-Driven Malignancies," "Glucolipotoxicity in Cancer Progression," and "Targeting the Estrogen Metabolic Axis in Castration-Resistant Prostate Cancer." Boolean operators (AND/OR) were applied to optimize sensitivity and specificity. The review included peer-reviewed studies published in English from 1995 to 2024, spanning clinical, preclinical, and mechanistic research on estrogen signaling, metabolic dysregulation, and therapeutic strategies targeting the estrogen–metabolic axis in prostate cancer. Reference lists of key articles were manually screened to identify additional relevant publications. Studies were selected based on their investigation of intratumoral aromatization, ER signaling, metabolic alterations, and therapeutic resistance mechanisms in prostate cancer.

Exclusion criteria included non-English studies, case reports with limited statistical power, articles without full-text availability, and studies lacking direct relevance to estrogen-mediated metabolic reprogramming. The selection process followed a two-stage screening approach, initially retrieving 823 studies, with 215 duplicates removed. Title and abstract screening excluded 392 studies based on irrelevance, leaving 216 for full-text review. Among these, 90 studies were included for qualitative synthesis, focusing on estrogen-driven lipid and glucose metabolism, oxidative stress, and the oncogenic implications of metabolic adaptation in prostate cancer.

Quality assessment was conducted using the SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) checklist, evaluating six domains: justification of the review, clarity of objectives, literature search methodology, inclusion of primary references, evidence-based reasoning, and data synthesis. Studies scoring ≥9/12 were considered methodologically rigorous. Although this review does not present direct experimental data, it synthesizes preclinical and clinical evidence to assess the role of estrogen-induced metabolic reprogramming in prostate cancer progression and resistance. The analysis integrates findings on PI3K/AKT-mediated lipid oxidation, GLUT1-driven glucose uptake, reactive oxygen species (ROS)-mediated oxidative stress, and therapeutic interventions such as aromatase inhibitors, estrogen receptor modulators, and metabolic stress regulators. This framework establishes a foundation for future translational research and targeted therapeutic strategies against estrogen-driven prostate cancer.

The role of aromatase in prostate cancer

Mechanism of aromatase enzyme and the conversion of testosterone to estrogen

Aromatase, encoded by the CYP19A1 gene, is a cytochrome P450 enzyme complex responsible for the biosynthesis of estrogens through the aromatization of androgens. This enzymatic reaction occurs in the smooth endoplasmic reticulum of cells and involves the conversion of testosterone into estradiol and androstenedione into estrone via a three-step oxidative process. Aromatase catalyzes the removal of the C19 methyl group from androgens, introducing an aromatic ring into the steroid structure. This reaction is facilitated by molecular oxygen and NADPH-cytochrome P450 reductase, which provides the necessary electrons for the oxidative conversion. The enzymatic activity of aromatase is tightly regulated by several factors, including tissue-specific promoters, transcriptional regulators, and inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF-α, which can enhance aromatase expression through activation of the PI3K/Akt and NF-κB pathways. In prostate tissue, increased aromatase expression leads to a local rise in estrogen levels, influencing cellular proliferation, differentiation, and tumor progression via ER-mediated signaling cascades [7].

Age-related changes in aromatase activity in men

Aging is associated with a shift in steroid hormone metabolism, with a progressive increase in aromatase activity observed in peripheral tissues, including adipose tissue and the prostate. This upregulation is partly driven by epigenetic modifications in the CYP19A1 gene and enhanced inflammatory signaling, particularly through IL-1β and COX-2-mediated pathways [7, 8]. The increased expression of aromatase in the prostate microenvironment contributes to a higher local estrogen-to-androgen ratio, altering the hormonal milieu that regulates prostate homeostasis [9]. Additionally, senescence-associated secretory phenotype factors, such as TGF-β and IL-8, promote aromatase activity, further amplifying estrogen biosynthesis [10]. The interplay between these inflammatory and hormonal changes establishes a permissive environment for estrogen-driven oncogenic signaling, facilitating prostate epithelial cell proliferation, genomic instability, and increased susceptibility to malignant transformation.

Hormonal changes in aging men

With advancing age, men experience a gradual decline in circulating testosterone levels, a phenomenon referred to as andropause. This decline is attributed to reduced Leydig cell

function, decreased hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion, and increased activity of sex hormone-binding globulin, which lowers bioavailable testosterone [10, 11]. Concurrently, estradiol levels remain stable or even increase due to heightened aromatization of residual androgens. The altered androgen-to-estrogen ratio affects prostate physiology by modulating ER signaling pathways. ERα activation has been implicated in pro-proliferative and pro-inflammatory responses, while ERβ exerts tumor-suppressive effects [12]. However, in aging prostate tissue, the ERα:ERβ ratio becomes skewed in favor of ERα, leading to increased proliferation, inflammation, and a greater predisposition to neoplastic transformation [13]. This hormonal imbalance also influences stromal-epithelial interactions, promoting fibroblast-to-myofibroblast differentiation via TGF-β1 signaling, contributing to a desmoplastic tumor microenvironment [14].

Declining testosterone and rising estrogen: impact on prostate health and aberrant cell growth

Testosterone exerts a regulatory effect on prostate epithelial cell differentiation and apoptosis through AR-dependent transcriptional programs, including modulation of genes such as *NKX3-1* and *PTEN* [15]. With age-related testosterone decline and compensatory estrogen elevation, these protective androgen-mediated effects are diminished. Elevated estrogen levels, particularly through ERα activation, stimulate mitogenic pathways such as MAPK/ERK and JAK/STAT, leading to increased cell proliferation and survival [16]. Additionally, estrogen promotes oxidative stress by inducing NADPH oxidase (NOX) activity, generating ROS that cause DNA damage and chromosomal instability [17]. Estrogenic signaling also modulates epithelial-mesenchymal transition through upregulation of Snail and Twist transcription factors, facilitating tumor invasiveness and progression to CRPC [18]. The chronic exposure of prostate cells to elevated estrogen levels further disrupts epigenetic regulation, including hypermethylation of tumor suppressor genes and histone modifications that promote oncogenic gene expression [19].

Clinical and epidemiological evidence supporting the role of aromatase in prostate cancer

Epidemiological studies have demonstrated a strong correlation between obesity a condition associated with increased aromatase activity and elevated prostate cancer risk. Adipose tissue, particularly visceral fat, serves as a major site of extragonadal estrogen synthesis, where pro-inflammatory adipokines such as leptin and IL-6 enhance aromatase transcription via the STAT3 and NF-κB pathways [20]. This metabolic-inflammatory axis leads to increased estrogen bioavailability and sustained ERα-driven oncogenic signaling within the prostate [21]. Clinical studies have shown that men with higher estradiol-to-testosterone ratios exhibit increased prostate cancer incidence and more aggressive tumor phenotypes, reinforcing the concept of estrogen-mediated Tumorigenesis [22, 23]. Moreover, pharmacological inhibition of aromatase with agents such as anastrozole has been associated with reduced prostate cancer cell proliferation and delayed disease progression in preclinical models [24, 25].

Expression of ERα and ERβ in prostate cancer subtypes

The presence of ERα and ERβ in prostate cancer cells provides further molecular evidence of estrogen's role in disease progression. ERα is predominantly expressed in basal and luminal epithelial cells, where its activation promotes cyclin D1-mediated cell cycle progression and suppresses apoptotic pathways via Bcl-2 upregulation [26]. In contrast, ERβ, which is generally associated with tumor suppression, undergoes downregulation in high-grade prostate cancer due to promoter hypermethylation and chromatin remodeling. This shift towards ERα-dominant signaling enhances tumor growth, angiogenesis, and resistance to apoptosis. Functional studies have demonstrated that ERα antagonism or selective ERβ activation can inhibit prostate cancer cell proliferation and restore apoptotic sensitivity, suggesting a potential therapeutic approach targeting estrogen signaling [27].

Chronic estrogen exposure and cellular transformations in the prostate

Prolonged estrogen exposure exerts profound effects on prostate epithelial homeostasis, leading to phenotypic alterations that predispose cells to malignant transformation. Chronic estrogenic stimulation disrupts normal differentiation programs by modulating Wnt/β-catenin and Hedgehog signaling pathways, resulting in the expansion of progenitor-like cell populations with enhanced self-renewal capacity [28]. Additionally, estrogen-induced DNA damage through activation of AID/APOBEC cytidine deaminases generates mutational burdens characteristic of aggressive prostate cancers [29]. The estrogen-driven inflammatory microenvironment further promotes tumorigenesis by recruiting immunosuppressive myeloid cells and inhibiting cytotoxic T-cell responses, creating an immune-privileged niche that facilitates tumor progression

[30]. Clinical evidence from hormone replacement therapy studies in aging men has shown that prolonged exposure to exogenous estrogens increases prostate cancer risk, underscoring the oncogenic potential of estrogenic signaling in this disease [31].

Molecular mechanisms of estrogen-induced prostate carcinogenesis

Estrogen-induced cell proliferation via ER

Estrogen stimulates prostate cancer cell proliferation primarily through its interaction with ER, particularly ERα and ERβ. ERα, encoded by ESR1, is highly expressed in stromal and luminal prostate epithelial cells and promotes oncogenic signaling when activated by estradiol [32]. Upon ligand binding, ERα undergoes conformational changes that enable dimerization and nuclear translocation, where it binds to estrogen response elements in the promoter regions of target genes [33]. This leads to the transcriptional activation of mitogenic genes such as *CCND1* (cyclin D1), *MYC*, and *BCL2*, facilitating cell cycle progression and inhibiting apoptosis [34]. Additionally, estrogen-activated ERα triggers extranuclear signaling cascades, including the PI3K/Akt and MAPK/ERK pathways, which further enhance cell survival and proliferation. ERβ, encoded by ESR2, exerts opposing effects by activating tumor suppressor pathways, such as p21 and PTEN, leading to growth inhibition and increased apoptosis [35]. However, in prostate cancer, ERβ expression is often downregulated due to promoter hypermethylation, shifting the ERα:ERβ balance toward a pro-tumorigenic phenotype [36].

Comparison with breast cancer: er signaling pathways in hormone-driven malignancies

While both prostate and breast cancers share hormone-dependent growth mechanisms, their estrogen signaling pathways exhibit distinct tissue-specific variations. In breast cancer, ERα signaling is the predominant driver of tumorigenesis, with estrogen serving as the primary mitogenic hormone [37]. Similar to prostate cancer, ERα activation in breast epithelial cells leads to increased cyclin D1 expression and enhanced cell proliferation via MAPK and PI3K/Akt signaling [38]. However, breast cancer cells exhibit a higher dependency on estrogen-driven transcriptional programs, including FOXA1-mediated chromatin remodeling, which facilitates ERα binding to oncogenic enhancers [39]. Conversely, prostate cancer cells rely on a complex interplay between estrogen and AR signaling [40]. Estrogen can crosstalk with AR pathways through ERα-mediated activation of Src kinase and subsequent phosphorylation of AR, enhancing its transcriptional activity even in low androgen conditions [41]. This crosstalk contributes to CRPC, where estrogen-driven pathways compensate for androgen deprivation, sustaining tumor growth [42].

ERα and ERβ: differential effects on prostate cancer progression

ERα and ERβ exert distinct effects on prostate cancer progression, largely due to their differential gene regulatory functions. ERα promotes tumorigenesis by enhancing cell proliferation, survival, and angiogenesis [43]. It activates STAT3 and NF-κB signaling, which upregulate pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF-α, creating a tumor-promoting microenvironment [44]. In contrast, ERβ activation has been shown to inhibit epithelial-mesenchymal transition and suppress tumor invasion by downregulating Snail and Twist, key transcription factors involved in metastatic progression [45]. Furthermore, ERβ can antagonize ERα-driven oncogenic signaling by recruiting corepressors such as NCOR1, limiting ERα-mediated gene transcription [46]. Loss of ERβ expression in advanced prostate cancer stages removes this protective effect, allowing unopposed ERα activity to drive aggressive tumor behavior [47].

Oxidative stress and ROS in estrogen-induced carcinogenesis

Estrogen contributes to oxidative stress in prostate cancer through multiple mechanisms, including mitochondrial dysfunction and NOX activation [48]. Estrogen metabolism generates catechol estrogen intermediates, such as 4-hydroxyestradiol (4-OHE2), which undergo redox cycling and produce ROS [49]. These ROS include superoxide anion (O_2^-) and hydrogen peroxide (H_2O_2), which cause oxidative DNA damage and disrupt cellular homeostasis [50]. In addition, ERα activation enhances NOX1 and NOX4 expression, leading to sustained ROS production in prostate epithelial cells [51]. Excessive ROS accumulation results in lipid peroxidation, protein oxidation, and activation of redox-sensitive transcription factors such as HIF-1α and NF-κB, which promote angiogenesis and inflammatory signaling [52]. The oxidative stress induced by estrogen not only contributes to genomic instability but also enhances the survival of cancer cells by upregulating antioxidant defense mechanisms such as manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase 1, which mitigate ROS-induced apoptosis [53].

Mechanisms of estrogen-driven free radical generation

Estrogen enhances free radical production primarily through its metabolic conversion into

genotoxic quinones. The cytochrome P450 enzymes CYP1A1 and CYP1B1 catalyze the oxidation of estradiol into 4-hydroxyestradiol, which undergoes auto-oxidation to form semiquinones and quinones [54]. These estrogen-derived quinones can react with DNA, forming stable adducts that lead to base modifications and strand breaks [55]. Additionally, quinones undergo redox cycling with glutathione, leading to depletion of cellular antioxidant reserves and amplifying oxidative stress [56]. In prostate cancer cells, this estrogen-induced ROS production triggers a DNA damage response mediated by ATM and ATR kinases, activating downstream effectors such as p53 and CHK1 [57]. However, chronic estrogen exposure can lead to p53 inactivation via MDM2-mediated degradation, allowing cells to bypass cell cycle arrest and accumulate mutations that drive tumor progression [58].

DNA damage and mutational landscape in estrogen-driven prostate cancer

Estrogen-induced oxidative stress contributes to genomic instability by generating DNA lesions, including 8-oxo-dG adducts, double-strand breaks, and crosslinks. ROS-mediated damage activates base excision repair and homologous recombination pathways; however, prolonged estrogen exposure can overwhelm these repair mechanisms, leading to error-prone repair via non-homologous end joining [59]. This results in the accumulation of chromosomal aberrations, such as deletions in tumor suppressor genes like *PTEN* and *RB1*, and amplifications of oncogenes such as *MYC* [60]. Whole-genome sequencing studies of prostate tumors have revealed an enrichment of C>T transitions at CpG dinucleotides, a mutational signature associated with estrogen metabolism and oxidative stress. These mutations contribute to clonal expansion and increased tumor heterogeneity, driving disease progression [61].

Immunomodulatory effects of estrogen in the prostate

Estrogen modulates the immune landscape of the prostate by influencing both innate and adaptive immune responses. ERα activation in tumor-associated macrophages promotes an M2-like phenotype characterized by upregulation of IL-10, TGF-β, and arginase-1, which suppress cytotoxic T-cell responses and enhance immune evasion [62]. Additionally, estrogen signaling in dendritic cells reduces antigen presentation by downregulating MHC class II molecules, impairing T-cell activation. In prostate cancer, estrogen-driven immunosuppression is further reinforced by increased regulatory T-cell infiltration, mediated by CCL22 and CXCL12 chemokine signaling. This immunosuppressive microenvironment allows prostate tumors to evade immune surveillance and promotes sustained tumor growth [62-63].

Estrogen's role in chronic inflammation and tumor microenvironment remodeling

Chronic estrogen exposure induces a persistent inflammatory state in the prostate, contributing to tumor initiation and progression. Estrogen promotes NF-κB activation, leading to increased secretion of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-8, and COX-2-derived prostaglandins [64]. These factors stimulate fibroblast proliferation and extracellular matrix remodeling, creating a fibrotic tumor microenvironment that supports angiogenesis and immune evasion [65]. Additionally, estrogen enhances the recruitment of cancer-associated fibroblasts through TGF-β1 signaling, which increases collagen deposition and tissue stiffness. The altered biomechanical properties of the prostate stroma facilitate tumor invasion and metastasis by activating integrin-mediated mechanotransduction pathways [66].

Impact of estrogen on the tumor microenvironment

Estrogen-driven changes in the tumor microenvironment support prostate cancer progression through multiple mechanisms, including angiogenesis, immune modulation, and metabolic reprogramming. ERα activation upregulates VEGF expression, promoting neovascularization and increased tumor perfusion [67]. Additionally, estrogen enhances glucose metabolism in prostate cancer cells by upregulating GLUT1 and HK2, leading to a glycolytic phenotype similar to the Warburg effect observed in breast cancer [68]. This metabolic shift supports rapid cell proliferation and resistance to apoptosis. Furthermore, estrogen alters the lipid composition of the tumor microenvironment by stimulating SREBP1-mediated lipid biosynthesis, creating a pro-survival lipid-rich environment that facilitates cancer cell adaptation to hypoxic and nutrient-deprived conditions [69].

Clinical and experimental evidence

Clinical and experimental research has increasingly implicated estrogenic signaling in prostate carcinogenesis, challenging the conventional androgen-driven paradigm. Clinical studies have investigated the correlation between circulating estrogen levels and prostate cancer incidence, revealing that men with elevated estrogen-to-androgen ratios, particularly in aging populations,

exhibit a higher predisposition to aggressive prostate malignancies [70]. Large-scale epidemiological analyses have demonstrated that increased estradiol levels are associated with high-grade prostate tumors, with a significant correlation between elevated intraprostatic estrogen concentrations and disease progression [71]. Furthermore, studies on patients undergoing androgen deprivation therapy indicate that the subsequent rise in systemic estrogens may paradoxically promote tumor adaptation and resistance mechanisms [72].

The therapeutic implications of aromatase inhibitors, which block the enzymatic conversion of testosterone to estrogen, provide further clinical insights into the role of estrogen in prostate cancer [73]. Some retrospective analyses suggest that aromatase inhibitor administration may reduce prostate cancer incidence and slow disease progression, particularly in cases exhibiting high intratumoral aromatase expression [74]. However, clinical trials investigating the efficacy of aromatase inhibitors as a primary or adjunctive treatment remain inconclusive, warranting further controlled studies to delineate patient subgroups that may benefit from estrogen-targeted interventions [75].

Experimental animal models have provided compelling evidence for the oncogenic role of estrogen in prostate carcinogenesis [76]. Rodent models exposed to chronic estrogen stimulation, particularly in combination with androgen deprivation, exhibit hyperplastic and neoplastic transformations in the prostate epithelium [76, 77]. Mechanistic studies reveal that estrogen exposure induces genomic instability through oxidative DNA damage, promotes inflammatory microenvironments via cytokine dysregulation, and alters epithelial-mesenchymal transition pathways, leading to enhanced tumor invasiveness [78]. Additionally, the differential activation of ERα and ERβ in animal models further supports the hypothesis that ERα promotes pro-tumorigenic signaling, whereas ERβ exerts protective effects [79, 80].

Therapeutic applications based on estrogen-driven prostate carcinogenesis

Emerging evidence highlights the significant role of estrogenic signaling in prostate cancer progression, necessitating therapeutic strategies that directly target estrogen synthesis, receptor activation, and associated metabolic stress. Based on the molecular mechanisms underpinning estrogen-induced prostate carcinogenesis, a combination of anastrozole (aromatase inhibitor), raloxifene (selective estrogen receptor modulator), and metformin (metabolic stress modulator) presents a promising therapeutic paradigm aimed at mitigating the oncogenic effects of estrogen within the prostate microenvironment.

Aromatase inhibition via anastrozole

Anastrozole, a potent non-steroidal aromatase inhibitor, blocks the enzymatic conversion of testosterone to estradiol, thereby reducing intraprostatic estrogen levels [81]. Studies have demonstrated that prostate tumors exhibit aberrant aromatase expression, particularly in obese patients with elevated adipose-derived estrogen production [82, 83]. Inhibition of aromatase activity effectively suppresses estrogen-mediated activation of ERα and ERβ, preventing downstream oncogenic pathways such as PI3K/AKT and MAPK signaling, both of which are implicated in enhanced cell proliferation and survival [84]. Experimental models show that anastrozole treatment reduces tumor burden, induces apoptosis, and attenuates epithelial-mesenchymal transition, a critical step in metastatic progression [85].

Estrogen receptor modulation via raloxifene

Beyond estrogen synthesis inhibition, direct modulation of ER activity is crucial for effectively neutralizing estrogen-driven oncogenesis. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, exerts antagonistic effects on ERα, the receptor subtype predominantly implicated in prostate cancer proliferation [86]. Unlike classical anti-androgen therapies, which indirectly influence estrogenic activity, raloxifene directly blocks estrogen-induced transcriptional activation of oncogenic targets such as cyclin D1 and Bcl-2, reducing cellular proliferation and enhancing apoptotic responses. Moreover, preclinical studies indicate that raloxifene promotes tumor regression in ER-positive prostate cancer models, highlighting its potential as a precision therapy in molecularly stratified patient cohorts [87].

Metformin as a metabolic and redox regulator

Estrogen-driven carcinogenesis is closely linked to oxidative stress and metabolic dysregulation, as evidenced by the increased generation of ROS in estrogen-exposed prostate cells. Metformin, an AMP-activated protein kinase activator, mitigates ROS-induced DNA damage, thereby reducing mutational burden and preventing malignant transformation. Additionally, metformin downregulates mTOR signaling, a pathway frequently activated by estrogenic stimulation, leading to a marked reduction in glycolytic flux and ATP production, effectively starving tumor cells of essential metabolic substrates [88]. Clinical and epidemiological data further support the anticancer effects of metformin, showing

that diabetic patients on metformin therapy exhibit a significantly lower incidence of aggressive prostate cancer, reinforcing its role as a metabolic adjuvant in estrogen-targeted therapy [89]. The tripartite combination of anastrozole, raloxifene, and metformin offers a multifaceted approach to disrupting estrogen-driven prostate tumorigenesis. Anastrozole curtails estrogen biosynthesis at its source, raloxifene blocks estrogenic activation at the receptor level, and metformin counteracts estrogen-induced metabolic and oxidative stress, collectively exerting synergistic anti-tumor effects. This strategy is particularly advantageous in patient subgroups with high intraprostatic estrogen levels, including elderly men and those with metabolic syndrome, where traditional androgen-centric therapies may be suboptimal.

Discussion

Prostate cancer has traditionally been classified as an androgen-driven malignancy; however, emerging evidence challenges this paradigm by demonstrating a significant role for estrogenic signaling in its pathogenesis, progression, and therapeutic resistance. This manuscript establishes that prostate cancer exhibits a fundamental dependency on estrogen through intratumoral aromatization, a process by which androgens are converted into estrogens via the enzyme aromatase. This finding positions prostate cancer within the broader spectrum of hormonally regulated malignancies, drawing parallels with estrogen-driven cancers such as breast and endometrial carcinomas. The ability of prostate tumors to synthesize and respond to estrogen suggests a need for reclassification, acknowledging its dependency on a hormone traditionally associated with female malignancies. This shift in perspective not only refines our understanding of prostate cancer biology but also exposes novel therapeutic vulnerabilities that have remained largely unexplored due to the prevailing androgen-centric view.

Estrogen exerts its oncogenic influence in prostate cancer through both genomic and non-genomic mechanisms, activating key signaling pathways that drive tumor survival, proliferation, and metabolic adaptation. At the genomic level, ERα activation promotes transcriptional programs favoring cell cycle progression, anti-apoptotic signaling, and metabolic reprogramming. Conversely, ERβ exhibits context-dependent effects, with some studies suggesting tumor-suppressive functions, while others indicate oncogenic roles under specific microenvironmental conditions. The non-genomic actions of estrogen, mediated through PI3K/AKT and MAPK signaling, further reinforce its role in sustaining prostate tumor viability, particularly in CRPC, where androgen signaling is no longer the dominant driver.

A critical but often overlooked consequence of estrogenic activation in prostate cancer is its profound effect on cellular metabolism. This manuscript integrates these molecular insights with the glucolipotoxicity hypothesis, establishing a mechanistic link between estrogen signaling and the metabolic shifts that underpin tumor progression and therapeutic resistance. The metabolic landscape of prostate cancer is characterized by an enhanced reliance on both lipid oxidation and glucose metabolism, a hallmark of tumors that have evolved mechanisms to sustain energy production under conditions of androgen deprivation.

This metabolic plasticity allows prostate cancer cells to circumvent the energetic constraints imposed by androgen-targeted therapies, ensuring continued proliferation and survival [90]. Recent genomic and metabolic profiling studies support this notion by demonstrating that advanced prostate cancer exhibits a preferential reliance on lipid metabolism over androgen-driven pathways. Notably, androgen-resistant prostate tumors have been shown to upregulate key enzymes involved in fatty acid oxidation, including CPT1, the rate-limiting enzyme responsible for shuttling long-chain fatty acids into mitochondria for beta-oxidation. The overexpression of CPT1 in castration-resistant tumors highlights the metabolic shift that enables these cells to utilize lipids as a primary energy source, compensating for the loss of androgenic stimulation. Estrogen signaling further amplifies this metabolic adaptation by enhancing CPT1 expression via PI3K/AKT activation, reinforcing fatty acid oxidation as a central metabolic pathway in aggressive prostate cancer phenotypes.

In parallel, estrogen upregulates GLUT1, facilitating increased glucose uptake and utilization. This metabolic rewiring aligns with the glucolipotoxicity hypothesis, wherein chronic exposure to excessive lipids and glucose leads to cellular stress, mitochondrial dysfunction, and an inflammatory microenvironment that drives tumor aggressiveness. The simultaneous elevation of lipid oxidation and glycolysis generates a metabolic storm, characterized by heightened ROS production, lipid peroxidation, and endoplasmic reticulum stress. These stressors not only fuel tumor progression but also contribute to the development of resistance to standard therapies, including AR-targeted agents.

Moreover, the failure of androgen deprivation therapy in a subset of prostate cancers further supports the notion that estrogenic and metabolic pathways serve as adaptive escape mechanisms, allowing tumor cells to bypass androgen dependency. The upregulation of

intratumoral aromatase in androgen-deprived tumors facilitates local estrogen biosynthesis, perpetuating ERα-driven oncogenesis even in the absence of androgens. This adaptive resistance mirrors the metabolic dysfunction observed in type 2 diabetes, where chronic glucolipotoxicity disrupts cellular homeostasis, precipitating oxidative stress and impairing metabolic regulation. In prostate cancer, estrogen exacerbates this metabolic dysfunction by intensifying lipid peroxidation and ROS production, thereby fostering an environment conducive to tumor progression. Given the intricate interplay between estrogen signaling, metabolic dysregulation, and therapeutic resistance, a reclassification of prostate cancer based on estrogenic and metabolic signatures is warranted. Current evidence suggests that targeting estrogen-driven metabolic reprogramming could provide a novel therapeutic avenue, particularly in CRPC and treatment-resistant cases.

A multi-pronged approach combining aromatase inhibition, estrogen receptor modulation, and metabolic intervention represents a rational therapeutic strategy: aromatase inhibitors (e.g., anastrozole) – by suppressing intratumoral estrogen synthesis, these agents prevent ERα-mediated oncogenesis, disrupting a key driver of tumor progression; selective estrogen receptor modulators (e.g., raloxifene) – by antagonizing ERα signaling, these compounds block downstream proliferative and survival pathways, effectively inhibiting estrogen-driven oncogenic programs; metabolic stress regulators (e.g., metformin) – by mitigating glucolipotoxic stress, metformin modulates AMP-activated protein kinase activity, suppresses mTOR signaling, and reduces ROS production, thereby restoring metabolic homeostasis and enhancing therapeutic efficacy. By simultaneously targeting estrogen synthesis, receptor activation, and metabolic adaptation, this approach addresses the root cause of therapy resistance, offering a paradigm shift in prostate cancer management. The recognition of prostate cancer as a metabolically adaptive, estrogen-influenced malignancy necessitates a revision of current therapeutic frameworks, emphasizing estrogen blockade and metabolic intervention as critical components of precision oncology.

Conclusion

Prostate cancer should no longer be viewed solely through an androgen-centric lens but rather as an estrogen-driven malignancy with a metabolic survival advantage. The convergence of estrogen signaling and metabolic dysregulation, as demonstrated in this study, necessitates a fundamental reclassification of prostate cancer based on estrogenic dependency and metabolic phenotype. By targeting this oncogenic axis, a paradigm shift in prostate cancer therapy can be realized one that moves beyond androgen deprivation toward a more precise and effective treatment strategy that directly disrupts the tumor's survival mechanisms.

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. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J. Oncol*. 2019;10(2):63–89. doi: 10.14740/wjon1191

2. Koochekpour S. Androgen receptor signaling and mutations in prostate cancer. *Asian J. Androl*. 2010;12(5):639–657. doi: 10.1038/aja.2010.89

3. Chen L., Xu Y.X., Wang Y.S., Ren Y.Y., Dong X.M., Wu P., Xie T., Zhang Q., Zhou J.L. Prostate cancer microenvironment: multidimensional regulation of immune cells, vascular system, stromal cells, and microbiota. *Mol. cancer.* 2024;23(1):229. doi: 10.1186/s12943-024-02137-1

4. Polotti C.F., Kim C.J., Chuchvara N., Polotti A.B., Singer E.A., Elsamra S. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: a focus on pharmacokinetics. *Expert, Opin, Drug Metab, Toxicol*. 2017;13(12):1265–1273. doi: 10.1080/17425255.2017.1405934

5. Nicholson T.M., Ricke W.A. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011;82(4-5):184–199. doi: 10.1016/j.diff.2011.04.006

6. Belluti S., Imbriano C., Casarini L. Nuclear estrogen receptors in prostate cancer: From genes to function. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4653. doi: 10.3390/cancers15184653

7. di Nardo G., Zhang C., Marcelli A.G., Gilardi G. Molecular and structural evolution of cytochrome P450 aromatase. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(2):631. doi: 10.3390/ijms22020631

8. Maharjan C.K., Mo J., Wang L., Kim M.C., Wang S., Borcherding N., Vikas P., Zhang W. Natural and synthetic estrogens in chronic inflammation and

breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1):206. doi: 10.3390/cancers14010206

9. Ellem S.J., Risbridger G.P. Aromatase and regulating the estrogen:androgen ratio in the prostate gland. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2010;118(4-5):246–251. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.10.015

10. Coppé J.P., Desprez P.Y., Krtolic A., Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu. Rev. Pathol*. 2010;5:99–118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144

11. Golan R., Scovell J.M., Ramasamy R. Age-related testosterone decline is due to waning of both testicular and hypothalamic-pituitary function. *Aging Male*. 2015;18(3):201–204. doi: 10.3109/13685538.2015.1052392

12. Belluti S., Imbriano C., Casarini L. Nuclear estrogen receptors in prostate cancer: from genes to function. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4653. doi: 10.3390/cancers15184653

13. Pepe G., Locati M., Della Torre S., Mornata F., Cignarella A., Maggi A., Vegeto E. The estrogen–macrophage interplay in the homeostasis of the female reproductive tract. *Hum. Reprod. Update*. 2018;24(6):652–672. doi: 10.1093/humupd/dmy026

14. Kim K.K., Sheppard D., Chapman H.A. TGF-β1 signaling and tissue fibrosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2018;10(4):a022293. doi: 10.1101/cshperspect.a022293

15. Tan P.Y., Chang C.W., Chng K.R., Wansa K.D., Sung W.K., Cheung E. Integration of regulatory networks by NKX3-1 promotes androgen-dependent prostate cancer survival. *Mol. Cell. Biol*. 2012;32(2):399–414. doi: 10.1128/MCB.05958-11

16. Chimento A., de Luca A., Avena P., de Amicis F., Casaburi I., Sirianni R., Pezzi V. Estrogen receptors-mediated apoptosis in hormone-dependent cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1242. doi: 10.3390/ijms23031242

17. Vermot A., Petit-Härtlein I., Smith S.M.E., Fieschi F. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants*. 2021;10(6):890. doi: 10.3390/antiox10060890

18. di Zazzo E., Galasso G., Giovannelli P., di Donato M., Bilancio A., Perillo B., Sinisi A.A., Migliaccio A., Castoria G. Estrogen receptors in epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1418. doi: 10.3390/cancers11101418

19. Chin S.P., Dickinson J.L., Holloway A.F. Epigenetic regulation of prostate cancer. *Clin. Epigenetics*. 2011;2(2):151–169. doi: 10.1007/s13148-011-0041-7

20. Mair K.M., Gaw R., MacLean M.R. Obesity, estrogens and adipose tissue dysfunction – implications for pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ*. 2020;10(3):2045894020952019. doi: 10.1177/2045894020952023

21. Prins G.S., Korach K.S. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*. 2008;73(3):233–244. doi: 10.1016/j.steroids.2007.10.013.

22. Nelles J.L., Hu W.Y., Prins G.S. Estrogen action and prostate cancer. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab*. 2011;6(3):437–451. doi: 10.1586/eem.11.20

23. di Zazzo E., Galasso G., Giovannelli P., di Donato M., di Santi A., Cernera G., Rossi V., Abbondanza C., Moncharmont B., Sinisi A.A., Castoria. G., Migliaccio A. Prostate cancer stem cells: the role of androgen and estrogen receptors. *Oncotarget*. 2016;7(1):193–208. doi: 10.18632/oncotarget.6220

24. Santen R.J., Petroni G.R., Fisch M.J., Myers C.E., Theodorescu D., Cohen R.B. Use of the aromatase inhibitor anastrozole in the treatment of patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*. 2001;92(8):2095–2101. doi: 002/1097-0142(20011015)92:8<2095::aid-cncr1550>3.0.co;2-y

25. Bayala B., Zoure A.A., Baron S., de Joussineau C., Simpore J., Lobaccaro J.M.A. Pharmacological modulation of steroid activity in hormone-dependent breast and prostate cancers: effect of some plant extract derivatives. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(10):3690. doi: 10.3390/ijms21103690

26. Zhou Z., Qiao J.X., Shetty A., Wu G., Huang Y., Davidson N.E., Wan Y. Regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer therapy. *Cell. Mol. Life Sci*. 2014;71(8):1549. doi: 10.1007/s00018-013-1376-3

27. Brait M., Banerjee M., Maldonado L., Ooki A., Loyo M., Guida E., Izumchenko E., Mangold L., Humphreys E., Rosenbaum E., … Hoque M.O. Promoter methylation of MCAM, ERα and ERβ in serum of early stage prostate cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(9):15431–15440. doi: 10.18632/oncotarget.14873

28. Valkenburg K.C., Graveel C.R., Zylstra-Diegel C.R., Zhong Z., Williams B.O. Wnt/β-catenin signaling in normal and cancer stem cells. *Cancers (Basel)*. 2011;3(2):2050–2079. doi: 10.3390/cancers3022050

29. Dananberg A., Striepen J., Rozowsky J.S., Petljak M. APOBEC mutagenesis in cancer development and susceptibility. *Cancers (Basel)*. 2024;16(2):374. doi: 10.3390/cancers16020374

30. Lu J., Luo Y., Rao D., Wang T., Lei Z., Chen X., Zhang B., Li Y., Liu B., Xia L., Huang W. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic targets to overcome tumor immune evasion. *Exp. Hematol. Oncol*. 2024;13(1):39. doi: 10.1186/s40164-024-00505-7

31. Bartkowiak-Wieczorek J., Jaros A., Gajdzińska A., Wojtyła-Buciora P., Szymański I., Szymaniak J., Janusz W., Walczak I., Jonaszka G., Bienert A. the dual faces of oestrogen: the impact of exogenous oestrogen on the physiological and pathophysiological functions of tissues and organs. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(15):8167. doi: 10.3390/ijms25158167

32. Chimento A., de Luca A., Avena P., de Amicis F., Casaburi I., Sirianni R., Pezzi V. Estrogen receptors-mediated apoptosis in hormone-dependent cancers. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(3):1242. doi: 10.3390/ijms23031242

33. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod. Med. Biol*. 2016;16(1):4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006

34. Eischen C.M., Woo D., Roussel M.F., Cleveland J.L. Apoptosis triggered by Myc-induced suppression of Bcl-X(L) or Bcl-2 is bypassed during lymphomagenesis. *Mol. Cell. Biol*. 2001;21(15):5063–5070. doi: 10.1128/MCB.21.15.5063-5070.2001

35. Mal R., Magner A., David J., Datta J., Vallabhaneni M., Kassem M., Manouchehri J., Willingham N., Stover D., Vandeusen J., … Cherian M.A. Estrogen receptor beta (ERβ): a ligand activated tumor suppressor. *Front. Oncol*. 2020;10:587386. doi: 10.3389/fonc.2020.587386

36. Jefferi N.E.S., Shamhari A.A., Noor Azhar N.K.Z., Shin J.G.Y., Kharir N.A.M., Azhar M.A., Hamid Z.A., Budin S.B., Taib I.S. The role of ERα and ERβ in castration-resistant prostate cancer and current therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2023;11(3):826. doi: 10.3390/biomedicines11030826

37. Miziak P., Baran M., Błaszczak E., Przybyszewska-Podstawka A., Kałafut J., Smok-Kalwat J., Dmoszyńska-Graniczka M., Kiełbus M., Stepulak A. Estrogen receptor signaling in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4689. doi: 10.3390/cancers15194689

38. Gharibi B., Ghuman M.S., Hughes F.J. Akt- and Erk-mediated regulation of proliferation and differentiation during PDGFRβ-induced MSC self-renewal. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012;16(11):2789–2801. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01602.x

39. Seachrist D.D., Anstine L.J., Keri R.A. FOXA1: a pioneer of nuclear receptor action in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5205. doi: 10.3390/cancers13205205

40. Lonergan P.E., Tindall D.J. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J. Carcinog*. 2011;10:20. doi: 10.4103/1477-3163.83937

41. Gao L., Han B., Dong X. The androgen receptor and its crosstalk with the src kinase during castrate-resistant prostate cancer progression. *Front. Oncol*. 2022;12:905398. doi: 10.3389/fonc.2022.905398

42. Pozas J., Álvarez Rodríguez S., Fernández V.A., Burgos J., Santoni M., Manneh Kopp R., Molina-Cerrillo J., Alonso-Gordoa T. Androgen receptor signaling inhibition in advanced castration resistance prostate cancer: what is expected for the near future? *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6071. doi: 10.3390/cancers14246071

43. Chaudhri R.A., Olivares-Navarrete R., Cuenca N., Hadadi A., Boyan B.D., Schwartz Z. Membrane estrogen signaling enhances tumorigenesis and metastatic potential of breast cancer cells via estrogen receptor-α36 (ERα36). *J. Biol. Chem*. 2012;287(10):7169–7181. doi: 10.1074/jbc.M111.292946

44. Grivennikov S.I., Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF-kappaB collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(1):11–19. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.005

45. Voutsadakis I.A. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and regulation of EMT factors by steroid nuclear receptors in breast cancer: a review and in silico investigation. *J. Clin. Med*. 2016;5(1):11. doi: 10.3390/jcm5010011

46. Manavathi B., Dey O., Gajulapalli V.N., Bhatia R.S., Bugide S., Kumar R. Derailed estrogen signaling and breast cancer: an authentic couple. *Endocr. Rev*. 2013;34(1):1–32. doi: 10.1210/er.2011-1057

47. Bardin A., Boulle N., Lazennec G., Vignon F., Pujol P. Loss of ERbeta expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression. *Endocr. Relat. Cancer*. 2004;11(3):537–551. doi: 10.1677/erc.1.00800

48. Khandrika L., Kumar B., Koul S., Maroni P., Koul H.K. Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett*. 2009;282(2):125–136. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.011

49. Bukato K., Kostrzewa T., Gammazza A.M., Gorska-Ponikowska M., Sawicki S. Endogenous estrogen metabolites as oxidative stress mediators and endometrial cancer biomarkers. *Cell Commun. Signal*. 2024;22(1):205. doi: 10.1186/s12964-024-01583-0

50. Schieber M., Chandel N.S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr. Biol*. 2014;24(10):R453–R462. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034

51. Sampson N., Brunner E., Weber A., Puhr M., Schäfer G., Szyndralewiez C., Klocker H. Inhibition of Nox4-dependent ROS signaling attenuates prostate fibroblast activation and abrogates stromal-mediated protumorigenic interactions. *Int. J. Cancer*. 2018;143(2):383–395. doi: 10.1002/ijc.31316

52. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox Signal*. 2014;20(7):1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149

53. Letafati A., Taghiabadi Z., Zafarian N., Tajdini R., Mondeali M., Aboofazeli A., Chichiarelli S., Saso L., Jazayeri S.M. Emerging paradigms: unmasking the role of oxidative stress in HPV-induced carcinogenesis. *Infect. Agent. Cancer*. 2024;19(1):30. doi: 10.1186/s13027-024-00581-8

54. Dawling S., Roodi N., Parl F.F. Methoxyestrogens exert feedback inhibition on cytochrome P450 1A1 and 1B1. *Cancer Res*. 2003;63(12):3127–3132.

55. Bolton J.L., Thatcher G.R. Potential mechanisms of estrogen quinone carcinogenesis. *Chem. Res. Toxicol*. 2008;21(1):93–101. doi: 10.1021/tx700191p

56. Aquilano K., Baldelli S., Ciriolo M.R. Glutathione: new roles in redox signaling for an old anti-

oxidant. *Front. Pharmacol*. 2014;5:196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196

57. Srinivas U.S., Tan B.W.Q., Vellayappan B.A., Jeyasekharan A.D. ROS and the DNA damage response in cancer. *Redox Biol*. 2019;25:101084. doi: 10.1016/j.redox.2018.101084

58. Marvalim C., Datta A., Lee S.C. Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy. *Theranostics*. 2023;13(4):1421–1442. doi: 10.7150/thno.81847

59. Gorini F., Scala G., Cooke M.S., Majello B., Amente S. Towards a comprehensive view of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine: Highlighting the intertwined roles of DNA damage and epigenetics in genomic instability. *DNA Repair. (Amst)*. 2021;97:103027. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.103027

60. Lee E.Y., Muller W.J. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2010;2(10):a003236. doi: 10.1101/cshperspect.a003236

61. Tubbs A., Nussenzweig A. Endogenous DNA damage as a source of genomic instability in cancer. *Cell*. 2017;168(4):644–656. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.002

62. Han C., Deng Y., Xu W., Liu Z., Wang T., Wang S., Liu J., Liu X. The roles of tumor-associated macrophages in prostate cancer. *J. Oncol*. 2022;2022:8580043. doi: 10.1155/2022/8580043

63. Laffont S., Seillet C., Guéry J.C. Estrogen receptor-dependent regulation of dendritic cell development and function. *Front. Immunol*. 2017;8:108. doi: 10.3389/fimmu.2017.00108

64. Lai Z.Z., Yang H.L., Ha S.Y., Chang K.K., Mei J., Zhou W.J., Qiu X.M., Wang X.Q., Zhu R., Li D.J., Li M.Q. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int. J. Biol. Sci*. 2019;15(13):2783–2797. doi: 10.7150/ijbs.35128

65. Affo S., Yu L.X., Schwabe R.F. The role of cancer-associated fibroblasts and fibrosis in liver cancer. *Annu. Rev. Pathol*. 2017;12:153–186. doi: 10.1146/annurev-pathol-052016-100322

66. Guo T., Xu J. Cancer-associated fibroblasts: a versatile mediator in tumor progression, metastasis, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2024;43(3):1095–1116. doi: 10.1007/s10555-024-10186-7

67. Trenti A., Tedesco S., Boscaro C., Trevisi L., Bolego C., Cignarella A. Estrogen, angiogenesis, immunity and cell metabolism: solving the puzzle. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(3):859. doi: 10.3390/ijms19030859

68. Fidelito G., Watt M.J., Taylor R.A. Personalized medicine for prostate cancer: is targeting metabolism a reality? *Front. Oncol*. 2022;11:778761. doi: 10.3389/fonc.2021.778761

69. Xie F., Li X., Xu Y., Cheng D., Xia X., Lv X., Yuan G., Peng C. Estrogen mediates an atherosclerotic-protective action *via* estrogen receptor alpha/SREBP-1 signaling. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:895916. doi: 10.3389/fcvm.2022.895916

70. Bonkhoff H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression. *Prostate*. 2018;78(1):2–10. doi: 10.1002/pros.23446

71. Yao S., Till C., Kristal A.R., Goodman P.J., Hsing A.W., Tangen C.M., Platz E.A., Stanczyk F.Z., Reichardt J.K., Tang L., … Hoque A. Serum estrogen levels and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(8):1121–1131. doi: 10.1007/s10552-011-9787-7

72. Karantanos T., Corn P.G., Thompson T.C. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene*. 2013;32(49):5501–5511. doi: 10.1038/onc.2013.206

73. van Londen G.J., Perera S., Vujevich K., Rastogi P., Lembersky B., Brufsky A., Vogel V., Greenspan S.L. The impact of an aromatase inhibitor on body composition and gonadal hormone levels in women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. 2011;125(2):441–446. doi: 10.1007/s10549-010-1223-2

74. Kelloff G.J., Lubet R.A., Lieberman R., Eisenhauer K., Steele V.E., Crowell J.A., Hawk E.T., Boone C.W., Sigman C.C. Aromatase inhibitors as potential cancer chemopreventives. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1998;7(1):65–78.

75. Berry J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin. Ther*. 2005;27(11):1671–1684. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.11.013

76. Bosland M.C. The role of estrogens in prostate carcinogenesis: a rationale for chemoprevention. *Rev. Urol*. 2005;7(Suppl 3):S4–S10.

77. Hu W.Y., Shi G.B., Lam H.M., Hu D.P., Ho S.M., Madueke I.C., Kajdacsy-Balla A., Prins G.S. Estrogen-initiated transformation of prostate epithelium derived from normal human prostate stem-progenitor cells. *Endocrinology*. 2011;152(6):2150–2163. doi: 10.1210/en.2010-1377

78. Caldon C.E. Estrogen signaling and the DNA damage response in hormone dependent breast cancers. *Front. Oncol*. 2014;4:106. doi: 10.3389/fonc.2014.00106

79. Paterni I., Granchi C., Katzenellenbogen J.A., Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ERα) and beta (ERβ): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014;90:13–29. doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.012

80. Božović A., Mandušić V., Todorović L., Krajnović M. Estrogen receptor beta: the promising biomarker and potential target in metastases. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(4):1656. doi: 10.3390/ijms22041656

81. Miller W.R., Stuart M., Sahmoud T., Dixon J.M. Anastrozole ('Arimidex') blocks oestrogen synthesis both peripherally and within the breast in postmenopausal women with large operable breast can-

cer. *Br. J. Cancer*. 2002;87(9):950–955. doi: 10.1038/sj.bjc.6600587

82. Ellem S.J., Risbridger G.P. Aromatase and prostate cancer. *Minerva Endocrinol*. 2006;31(1):1–12.

83. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur. Urol*. 2013;63(5):800–809. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.013

84. Khatpe A.S., Adebayo A.K., Herodotou C.A., Kumar B., Nakshatri H. Nexus between PI3K/AKT and estrogen receptor signaling in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):369. doi: 10.3390/cancers13030369

85. Stabile L.P., Farooqui M., Kanterewicz B., Abberbock S., Kurland B.F., Diergaarde B., Siegfried J.M. Preclinical evidence for combined use of aromatase inhibitors and NSAIDs as preventive agents of tobacco-induced lung cancer. *J. Thorac. Oncol*. 2018;13(3):399–412. doi: 10.1016/j.jtho.2017.11.126

86. Tong D. Selective estrogen receptor modulators contribute to prostate cancer treatment by regulating the tumor immune microenvironment. *J. Immunother. Cancer*. 2022;10(4):e002944. doi: 10.1136/jitc-2021-002944

87. Kawiak A., Kostecka A. Regulation of Bcl-2 family proteins in estrogen receptor-positive breast cancer and their implications in endocrine therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):279. doi: 10.3390/cancers14020279

88. Misirkic Marjanovic M.S., Vucicevic L.M., Despotovic A.., Stamenkovic M.M., Janjetovic K.D. Dual anticancer role of metformin: an old drug regulating AMPK dependent/independent pathways in metabolic, oncogenic/tumorsuppresing and immunity context. *Am. J. Cancer Res*. 2021;11(11):5625–5643.

89. Chong R.W., Vasudevan V., Zuber J., Solomon S.S. Metformin has a positive therapeutic effect on prostate cancer in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med. Sci*. 2016;351(4):416–419. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.013

90. Akl M.M., Ahmed A. Exploring the interplay between the warburg effect and glucolipotoxicity in cancer development: a novel perspective on cancer etiology. *Adv. Pharm. Bull*. 2024;14(3):705–713. doi: 10.34172/apb.2024.049

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:

Акль 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 19.03.2025
Принята к публикации 08.08.2025

Received 19.03.2025
Accepted 08.08.2025

УДК 616.155.32:616-006.04:616-08-06 DOI: 10.18699/SSMJ20250503
Обзор литературы / Review article

Особенности экспрессии ингибиторных рецепторов на эффекторных и регуляторных Т-клетках в контексте терапии ингибиторами «контрольных точек» иммунного ответа

Е.В. Баторов[1, 2], П.В. Васильченко[1, 2], Е.Р. Черных[1]

[1] НИИ фундаментальной и клинической иммунологии
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

[2] Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Ингибиторные рецепторы PD-1, TIM-3, LAG-3 и др. – «контрольные точки» иммунного ответа (immune checkpoint, «чек-пойнт») – экспрессируются активированными эффекторными Т-лимфоцитами с целью ограничения интенсивности иммунного ответа. В условиях хронического инфекционного процесса и при опухолевом росте чек-пойнт-рецепторы экспрессируют Т-клетки в состоянии «истощения» (T cell exhaustion), характеризующемся снижением их пролиферативной, цитотоксической и цитокин-продуцирующей активности. Восстановление функциональной активности Т-клеток лежит в основе механизма действия терапевтических моноклональных антител – «чек-пойнт-ингибиторов», таких как анти-PD-1/PD-L1 и анти-LAG-3, используемые в противоопухолевой терапии. В то же время чек-пойнт-рецепторы экспрессируют многие другие популяции клеток, в том числе регуляторные Т-клетки (Т-рег), супрессирующие реакции иммунного ответа. Данные о функциях ингибиторных рецепторов на Т-рег продолжают изучаться. В настоящей публикации мы приводим современные представления об экспрессии ингибиторных чек-пойнт-рецепторов популяциями Т-рег и их связи с эффектами терапии чек-пойнт-ингибиторами.

Ключевые слова: Т-клеточное истощение, анти-PD-1/PD-L1 моноклональные антитела, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, регуляторные Т-клетки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-75-10132-П.
Автор для переписки. Баторов Е.В., e-mail: e.batorov@g.nsu.ru
Для цитирования. Баторов Е.В., Васильченко П.В., Черных Е.Р. Особенности экспрессии ингибиторных рецепторов на эффекторных и регуляторных Т-клетках в контексте терапии ингибиторами «контрольных точек» иммунного ответа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):27–37. doi: 10.18699/SSMJ20250503

Peculiarities of inhibitory receptor expression on effector and regulatory T cells in the context of immune checkpoint inhibitor therapy

E.V. Batorov[1, 2], P.V. Vasilchenko[1, 2], E.R. Chernykh[1]

[1] Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya st., 14

[2] Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Inhibitory receptors PD-1, TIM-3, LAG-3, etc. – “immune checkpoints” – are expressed by activated effector T cells in order to limit the intensity of the immune response. Under the conditions of chronic infectious process and tumor growth, checkpoint receptors are expressed by T lymphocytes in a state of T cell exhaustion, characterized by a decrease

in its proliferative, cytotoxic and cytokine-producing activity. Restoring the functional activity of T cells underlies the mechanism of action of therapeutic monoclonal antibodies – "checkpoint inhibitors", such as anti-PD-1/PD-L1 and anti-LAG-3 used in antitumor therapy. At the same time, checkpoint receptors are expressed by multiple cell populations, including regulatory T cells (T-regs), which suppress immune response. Data on the functions of inhibitory receptors on T-reg continue to be studied. In this article, we provide the recent knowledge on T-reg populations' expression of inhibitory checkpoint receptors and how these relate to checkpoint inhibitor therapy's outcomes.

Key words: T cell exhaustion, anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, regulatory T cells.

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

Financing. The study was funded by the Russian Science Foundation project № 20-75-10132-P.

Correspondence author. Batorov E.V., e-mail: e.batorov@g.nsu.ru

Citation. Batorov E.V., Vasilchenko P.V., Chernykh E.R. Peculiarities of inhibitory receptor expression on effector and regulatory T cells in the context of immune checkpoint inhibitor therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):27–37. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250503

Введение

Моноклональные антитела, блокирующие белок программируемой гибели клеток 1 (PD-1) (пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб) и его лиганд (PD-L1) (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб), активно используются в терапии поздних стадий меланомы [1], немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), почечно-клеточного рака, рака молочной железы, рака яичников, плоскоклеточного рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы и других солидных опухолей [2], а также классической лимфомы Ходжкина и отдельных неходжкинских лимфом [3, 4]. Частота объективного ответа варьирует от 15–30 % для большинства солидных опухолей до 40–50 % для меланомы и 73–85 % для лимфомы Ходжкина [1, 3, 5].

Рецепторы PD-1 экспрессируются активированными Т-клетками после встречи с антигеном, их лиганды PD-L1 и PD-L2 – большинством иммуннокомпетентных и стромальных клеток в очаге воспаления. В норме взаимодействие PD-1 с PD-L1 участвует в защите окружающих тканей, ограничивая Т-клеточный иммунный ответ, а также в поддержании периферической толерантности и контроле аутореактивных клонов лимфоцитов. Этот же механизм реализуется в процессе ухода различных типов опухолей из-под иммунного надзора: опухолевые и иммуносупрессорные клетки в микроокружении, экспрессирующие PD-L1, подавляют функциональную активность PD-1-позитивных инфильтрирующих опухоль Т-клеток. Анти-PD-1 или анти-PD-L1 моноклональные антитела блокируют прием ингибирующего сигнала Т-лимфоцитами, что может приводить к восстановлению их противоопухолевой активности [6]. Первоначальный успех анти-PD-1/PD-L1 препаратов привел к всплеску интереса к другим чек-пойнт-рецепторам и росту исследований их ингибиторов.

Чек-пойнт-рецепторы на эффекторных Т-клетках

Эффекторные Т-клетки начинают экспрессировать ингибиторные рецепторы PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT после активации через Т-клеточные рецепторы. Наша группа и ряд других исследователей продемонстрировали возможность экспрессии PD-1 и TIM-3 при стимуляции «гомеостатическими» цитокинами IL-2, IL-7, IL-15, IL-21 [7–10]. Таким образом, при транзиторной антигенной стимуляции чек-пойнт-рецепторы, в особенности PD-1, являются маркерами активации Т-клеток.

При продолжающейся персистенции антигена и, соответственно, длительной стимуляции Т-клеточных рецепторов (хронические вирусные инфекции, рост опухоли, более двух недель стимуляции *in vitro*) активированные Т-клетки начинают переходить в состояние Т-клеточного истощения (T cell exhaustion), которое характеризуется снижением цитотоксичности, продукции цитокинов (TNFα, IL-2, IFNγ), пролиферативной активности, а также стойкой экспрессией ингибиторных чек-пойнт-рецепторов, причем коэкспрессия двух и более молекул ассоциирована с более поздними стадиями истощения. Помимо длительного контакта с опухолевыми антигенами, развитию Т-клеточного истощения способствуют неблагоприятные для Т-клеток метаболические изменения в опухолевом микроокружении: дефицит глюкозы, избыток лактата, холестерина, жирных кислот, высокая концентрация супрессорных молекул (аргиназы-1, аденозина, индоламин-2,3-диоксигеназы) и иммунорегуляторных цитоки-

нов (IL-10, IL-35, TGFβ). Опухолевые клетки и стромальное микроокружение экспрессируют лиганды ингибиторных рецепторов (PD-L1/PD-L2, галектин-9, галектин-3, CD155 и др.) с целью ухода из-под иммунного надзора. Т-клеточное истощение обратимо на ранних этапах, одним из способов «перезагрузки» «истощенных» Т-клеток является анти-PD-1 таргетная терапия [11–14].

Помимо истощения, экспрессия чек-пойнт-рецепторов описана для других дисфункциональных состояний эффекторных Т-клеток: анергии и Т-клеточного старения (T cell senescence) [12, 15–18]. Анергия, состояние неотвечаемости на антигенную стимуляцию, возникает на этапе презентации антигена при неадекватной презентации (без костимулирующего сигнала). Возможность ухода из-под иммунного надзора в канцерогенезе путем индукции анергии, а также экспрессия PD-1 и LAG-3 при этом состоянии описана в мышиных моделях [12, 15]. Также в мышиной модели более высокое содержание анергичных $CD8^+PD\text{-}1^+CD38^{hi}$ Т-клеток было ассоциировано с развитием резистентности к анти-PD-1 терапии [16]. У человека в настоящее время неизвестны степень вовлеченности анергии в уход из-под противоопухолевого иммунного надзора, фенотип анергичных Т-клеток и их роль в развитии резистентности к терапии (в том числе чек-пойнт-ингибиторам).

Т-клеточное старение – по-видимому, необратимое состояние сниженной пролиферативной активности (остановка клеточного цикла) терминально дифференцированных эффекторных Т-клеток в условиях многократно повторяющейся антигенной стимуляции и/или воздействия повреждающих факторов [12, 17]. Теломерозависимое старение возникает в случае повторяющихся воздействий антигена и многократной клональной экспансии, приводящей к укорочению теломер (месяцы – годы от первой презентации АГ). Теломеронезависимое (стресс-индуцированное) старение развивается вследствие воздействия повреждающих ДНК агентов (активные формы O_2, облучение, химиотерапевтические препараты). Оба типа старения характеризуются выраженным снижением пролиферативной активности и цитотоксичности, однако сохраненной или увеличенной продукцией провоспалительных (IL-6, IL-8, IFNγ, TNFα) и противовоспалительных (IL-10, TGFβ) цитокинов, а также экспрессией чек-пойнт-рецепторов TIM-3 и TIGIT; экспрессия PD-1 и LAG-3 при данном состоянии остается предметом дискуссий. Более высокое содержание циркулирующих Т-клеток $CD8^+$ в состоянии старения ассоциировано с развитием резистентности к анти-PD-1/PD-L1 таргетной терапии при меланоме и НМКРЛ [12, 17–19].

Таким образом, эффекторные Т-клетки экспрессируют PD-1 и другие ингибиторные чек-пойнт-рецепторы как в условиях активации, так и при различных обратимых и необратимых дисфункциональных состояниях, и таргетная терапия чек-пойнт-ингибиторами направлена на возможное восстановление их функциональной активности.

Прогностические факторы эффективности анти-PD-1 моноклональных антител

Вероятность терапевтического ответа отчасти зависит от иммуногенности опухоли, проистекающей из увеличения соматических мутаций в геноме опухоли (так называемой «мутационной нагрузки опухоли», tumor mutational burden, оценивается методом секвенирования нового поколения) и выражающейся в экспрессии относительно большого количества неоантигенов, потенциальных мишеней для Т-клеток, также более интенсивно инфильтрирующих такие опухоли (меланома, НМКРЛ) по сравнению с неиммуногенными «холодными» неоплазиями (рак поджелудочной железы, герминогенные опухоли), при которых клинические испытания чек-пойнт-ингибиторов не приводили к достижению объективного ответа [20, 21]. Определенное значение, независимо от мутационной нагрузки опухоли, также имеет экспрессия PD-L1 как клетками опухоли, так и иммунокомпетентными и стромальными клетками в опухолевом микроокружении. Более высокое относительное содержание клеток $PD\text{-}L1^+$ (≥ 1–10 % или > 50 % опухолевых клеток $PD\text{-}L1^+$ и/или > 50 % иммунных клеток $PD\text{-}L1^+$, в зависимости от набора тестов для иммуногистохимического исследования и заболевания) ассоциировано с большей вероятностью ответа на терапию и используется для определения показаний к назначению препаратов анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антител для отдельных опухолей [22–24]. Оба фактора лишь отчасти влияют на чувствительность опухоли к чек-пойнт-ингибиторам. По данным метаанализа 45 публикаций, секвенирование нового поколения и иммуногистохимический метод, позволяющие оценить мутационную нагрузку и содержание клеток $PD\text{-}L1^+$ в образцах опухоли соответственно, обладали сопоставимой точностью в прогнозе ответа на анти-PD-1/анти-PD-L1 терапию (площади под кривой при проведении ROC-анализа 0,69 и 0,65, соответственно) [25].

Наиболее четко связь между эффективностью анти-PD-1 терапии и экспрессией PD-L1 просле-

живается лишь для В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Значимого улучшения показателей выживаемости при использовании чек-пойнт-ингибиторов удалось добиться при классической лимфоме Ходжкина, первичной медиастинальной В-клеточной лимфоме, первичной лимфоме ЦНС и первичной лимфоме яичка; при этих заболеваниях у 43–87 % пациентов описана гиперэкспрессия PD-L1 в образцах опухоли, как правило, ассоциированная с изменениями гена *PD-L1/PD-L2* (полисомия, увеличение числа копий, амплификация локуса 9p24.1) [26–28]. При других В-клеточных лимфомах повышенное содержание клеток PD-L1$^+$ и/или увеличение числа копий гена *PD-L1/PD-L2* наблюдалось значительно реже, и в большинстве случаев объективный ответ на терапию в клинических испытаниях не достигнут [27, 28].

Основными неблагоприятными факторами, выявленными в ходе клинических испытаний и практического применения анти-PD-1/PD-L1 антител, являются развитие вторичной резистентности, иммуноопосредованные нежелательные реакции и гиперпрогрессия опухоли [29–31]. В основе как ответа на анти-чек-пойнт-терапию, так и возможных нежелательных эффектов лежат количественные и функциональные изменения опухолевого клона, опухолевого микроокружения и иммунокомпетентных клеток, среди которых важную роль играют регуляторные Т-клетки (Т-рег).

Клиническая роль Т-рег при опухолевом росте

Патогенетическое значение Т-рег в онкогенезе, прогрессии и метастазировании опухолей, а также задействованные в этих процессах молекулярные и клеточные механизмы многократно описаны в литературе [32–34]. Здесь мы приведем лишь значимые для настоящей публикации данные.

Регуляторные Т-клетки представляют собой гетерогенную популяцию Т-хелперов CD4$^+$, способных подавлять иммунный ответ. Наиболее изучены «естественные» (natural) Т-рег тимусного происхождения с фенотипом CD4$^+$CD25^{hi}CD127$^-$FOXP3$^+$, дополнительные поверхностные и внутриклеточные маркеры (CD45RA, CD39, CTLA-4, Helios и др.) могут быть использованы для оценки функциональной активности [35]. В настоящее время активно ведется изучение так называемых регуляторных Т-клеток 1-го типа (type 1 regulatory T cells, Tr1), продуцирующих супрессорный цитокин IL-10 [36, 37]. Основная физиологическая функция Т-рег – поддержание периферической толерантности к аутоантигенам путем антиген-зависимой и неспецифической супрессии иммунокомпетентных клеток. В норме содержание Т-рег составляет 2–10 % от пула циркулирующих Т-клеток CD4$^+$ [33, 34].

Опухолевые клетки активно способствуют миграции Т-рег в свое микроокружение путем секреции хемокинов. Метаболические изменения, характерные для опухоли, – гипоксия, избыток лактата и жирных кислот, дефицит глюкозы, триптофана, увеличение концентрации кинуренина и супрессорных цитокинов – благоприятны для экспансии и функциональной активности Т-рег, популяции этих клеток в опухолевом микроокружении, как правило, обладают более высоким супрессорным потенциалом по сравнению с циркулирующей фракцией [33, 38, 39]. Для многих солидных опухолей и гемобластозов описано увеличение содержания Т-рег в периферической крови, дренирующих лимфатических узлах и в микроокружении, где доля этих клеток может составлять до 50 % Т-лимфоцитов CD4$^+$; в ряде случаев повышенное содержание Т-рег ассоциировано с более поздними стадиями болезни, снижением ответа на терапию и плохим прогнозом [32, 33, 40, 41]. В то же время в части публикаций не отмечено связи между содержанием этих клеток и ухудшением прогноза, а в животных моделях рака молочной железы и поджелудочной железы выявлено сдерживающее влияние Т-рег на рост опухоли за счет контроля воспаления и пролиферативной активности малигнизированных клеток [41—44].

Чек-пойнт-рецепторы на регуляторных Т-клетках

Популяции Т-рег человека экспрессируют те же ингибиторные чек-пойнт-рецепторы, что и эффекторные Т-клетки. Естественные Т-рег CD4$^+$CD25^{hi}FOXP3$^+$, по-видимому, также начинают экспрессировать PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT после активации через Т-клеточные рецепторы, поверхностная экспрессия этих молекул ассоциирована с выраженной супрессорной активностью, а более высокое содержание чек-пойнт-позитивных Т-рег наблюдается в опухолевом микроокружении [45–51]. Экспрессия данных молекул (по отдельности) также описана для Tr1, продуцирующих IL-10 [37, 48, 49, 51, 52].

Роль чек-пойнт-рецепторов в функционировании Т-рег остается предметом пристального изучения, однако данные чрезвычайно противоречивы. В ранних экспериментальных работах показано, что взаимодействие PD-L1 с PD-1 ведет к ингибированию функциональной активности Т-рег. При обработке PD-L1 *in vitro* был снижен супрессорный потенциал Т-клеток CD4$^+$FOXP3$^+$

[53], а при блокаде взаимодействия PD-L1 с PD-1 наблюдалось усиление экспансии и супрессорных свойств Т-рег, выделенных из печени больных хроническим вирусным гепатитом С [54]. В мышиной модели PD-1-дефицитные Т-рег обладали выраженным супрессорным и пролиферативным потенциалом, также выявлено усиление иммуносупрессорной активности Т-клеток $CD4^+CD25^{hi}CD45RA^-PD\text{-}1^+$ здоровых доноров при обработке ниволумабом *in vitro* [55].

В отдельных исследованиях экспрессия Т-рег рецепторов PD-1 и LAG-3 и их контакт с соответствующими лигандами на цитотоксических Т-лимфоцитах $CD8^+$ и дендритных клетках, соответственно, рассматривалась в качестве одного из механизмов передачи супрессорного сигнала от Т-рег этим иммунокомпетентным клеткам [56–59]. X. Chen et al. в мышиной модели не нашли подтверждения ингибиторной роли PD-1 на Т-рег, однако сделали вывод о важности этого рецептора для конверсии эффекторных Т-клеток в индуцированные Т-рег [60]. Вовлеченность пути PD-L1/PD-1 в генерацию индуцированных Т-рег также продемонстрирована в других экспериментальных работах [61, 62], однако не во всех [63].

По-видимому, возможно развитие дисфункции Т-рег на фоне длительной антигенной стимуляции, аналога истощения эффекторных Т-клеток. Так, более высокое содержание Т-рег $PD\text{-}1^+$ в биоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом С обратно коррелировало с вирусной нагрузкой, авторы интерпретировали это как снижение супрессорной активности Т-рег $PD\text{-}1^+$ [54]. При изучении $PD\text{-}1^{hi}$ Т-рег, выделенных из периферической крови и образцов опухоли больных глиобластомами и периферической крови здоровых лиц, показано снижение супрессорной активности этих клеток, при использовании методов протеомного анализа и масс-цитометрии выявлены молекулярные «подписи» (molecular signatures), ассоциированные с Т-клеточным истощением, в Т-рег $PD\text{-}1^{hi}$ микроокружения опухоли. Интересно, что при этом отмечена ко-экспрессия PD-1, TIM-3 и LAG-3, также характерная для глубокой дисфункции эффекторных Т-клеток [64].

Разнообразные и часто взаимоисключающие данные о функциях ингибиторных рецепторов, экспрессируемых Т-рег, в первую очередь PD-1, существенно усложняют прогнозирование эффектов терапии чек-пойнт-ингибиторами.

Анти-PD-1 таргетная терапия и Т-рег

Отдельные экспериментальные исследования давали надежду на снижение супрессорной функции Т-рег в условиях анти-PD-1 блокады при одновременном восстановлении противоопухолевого иммунного ответа. Отмечены нарушение ингибиторной активности и более низкая внутриклеточная экспрессия FOXP3 Т-клетками $CD4^+CD25^{hi}$ больных меланомой после обработки анти-PD-1 моноклональными антителами *in vitro* [65], в мышиной модели бронхиальной астмы анти-PD-1 терапия также угнетала супрессорный эффект Т-рег [66]. Из недавних исследований только в работе K. Yoshida et al. в мышиной модели остеосаркомы продемонстрировано селективное снижение представленности Т-рег в образцах опухоли и увеличение числа инфильтрирующих опухоль лимфоцитов на фоне анти-PD-1 терапии [67]. D. Lowther et al. описали увеличение продукции провоспалительного цитокина IFNγ циркулирующими Т-рег $PD\text{-}1^{hi}$ у восьми пациентов с глиобластомой после трех инфузий ниволумаба, интерпретируя это как углубление состояния истощения Т-рег, однако данных о возможной связи с клиническим эффектом от анти-PD-1 терапии не представлено [64].

Большая часть экспериментальных исследований, однако, свидетельствует о стимулирующем влиянии анти-PD-1/анти-PD-L1 моноклональных антител на пролиферативный и супрессорный потенциал Т-рег, выделенных от здоровых доноров, больных хроническим вирусным гепатитом С и виремией при ВИЧ-инфекции [54, 55, 68], а также в мышиных моделях плоскоклеточного рака, рака молочной железы, колоректального рака, мезотелиомы и др. [69–72].

Экспериментальные наблюдения подтверждены клиническими данными. T. Kamada et al., сравнивая образцы опухоли (рак желудка) до и после терапии ниволумабом, обнаружили выраженное увеличение количества пролиферирующих Т-рег $PD\text{-}1^+$ у четверых больных с гиперпрогрессией после анти-PD-1 терапии, в то время как у 32 пациентов без гиперпрогрессии пролиферация этих клеток снижалась [55]. M. van Gulijk et al. по результатам протеомного анализа описали активацию супрессорных генов в инфильтрирующих опухоль Т-рег после анти-PD-1 терапии у десяти больных немеланомными опухолями кожи и НМКРЛ, не ответивших на терапию. В этом же исследовании показано усиление пролиферации Т-рег $PD\text{-}1^+$ периферической крови после двух недель анти-PD-1/PD-L1 терапии по сравнению с исходными значениями у больных МКРЛ ($n = 7$), НМКРЛ ($n = 21$) и мезотелиомой ($n = 15$). У пациентов с НМКРЛ ($n = 11$) и мезотелиомой ($n = 9$), не ответивших на терапию ниволумабом или пембролизумабом, усиление пролиферации Т-рег $PD\text{-}1^+$ сопровождалось значимым увеличением

их относительного содержания [72]. S. Kumagai et al. выявили, что нарушение баланса между содержанием инфильтрирующих опухоль PD-1-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов $CD8^+$ и Т-рег $PD\text{-}1^+$ в сторону увеличения последней популяции перед проведением анти-PD-1 терапии у больных НМКРЛ и раком желудка (семь из 15 и 19 из 24 человек соответственно) является прогностическим фактором отсутствия ответа на терапию [73]. Быстрое прогрессирование Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых также описаны D. Rauch et al. у трех больных в ходе клинических испытаний ниволумаба; малигнизированные клетки при данном заболевании фенотипически представляют собой Т-рег [74].

Таким образом, при блокаде PD-1/PD-L1 сигнала происходит активация как эффекторных Т-лимфоцитов, обеспечивающих противоопухолевый иммунный ответ, так и Т-рег, препятствующих его развитию. Фактором риска прогрессии при лечении анти-PD-1 моноклональными антителами, по-видимому, является более высокое относительное содержание инфильтрирующих опухоль Т-рег $PD\text{-}1^+$. К изолированному увеличению экспрессии PD-1 на Т-рег, но не на цитотоксических Т-клетках, может приводить, например, избыток лактата в опухолевом микроокружении [75], и, вероятно, другие факторы, инициирующие и поддерживающие функциональную активность Т-рег [33, 38, 39].

Другие чек-пойнт-ингибиторы и Т-рег

Помимо анти-PD-1/PD-L1 препаратов в настоящее время допущено к применению первое анти-LAG-3 моноклональное антитело и проходят клинические испытания ингибиторы рецепторов TIM-3 и TIGIT. В клинических испытаниях комбинация ингибитора LAG-3 релатлимаба и ниволумаба для терапии неоперабельной и метастатической меланомы способствовала улучшению выживаемости до прогрессии по сравнению с монотерапией ниволумабом [76]; релатлимаб допущен для комбинированного использования в марте 2022 г. Ввиду относительной ограниченности использования нет данных о влиянии анти-LAG-3 терапии на экспансию Т-рег и последующее развитие нежелательных реакций. Результаты экспериментальных исследований противоречивы, описано ингибирование функций Т-рег как при стимуляции, так и при блокаде LAG-3 [47, 77]. В многочисленных (> 60) клинических испытаниях изучается возможность расширения показаний для релатлимаба, а также новых препаратов анти-LAG-3 антител [78], и вопрос о вовлечении Т-рег в ближайшие годы должен быть рассмотрен.

В настоящее время зарегистрировано 38 клинических испытаний анти-TIM-3 моноклональных антител для лечения солидных опухолей и гемобластозов [78]. Данных о возможном влиянии анти-TIM-3 препаратов на функциональную активность Т-рег у человека нет, при этом в большинстве публикаций TIM-3-позитивные Т-рег и Tr1 представлены как активированные клетки с выраженным супрессорным потенциалом, причем даже в случаях ко-экспрессии PD-1 [46, 51, 79–83]. В мышиных моделях плоскоклеточного рака головы и шеи блокада анти-TIM-3 моноклональными антителами приводила к временному снижению содержания инфильтрирующих опухоль Т-рег и усилению противоопухолевого иммунного ответа [84, 85]. С учетом высокой доли Т-рег $TIM\text{-}3^+$ в образцах опухоли (до 50 % и более [51, 79, 80, 83]) деплеция Т-рег представляется вероятной, однако риск активации Т-рег $TIM\text{-}3^+$, аналогичный случаям при анти-PD-1 терапии, сохраняется и требует пристального контроля.

Зарегистрировано более 20 клинических испытаний анти-TIGIT моноклональных антител, из них три – III фазы [78]. Т-рег $TIGIT^+$ являются популяцией с высокой супрессорной активностью у онкологических пациентов и в мышиных моделях [48, 50, 86–88]. Результаты экспериментальных исследований вселяют надежду на снижение супрессорной активности и деплецию Т-рег на фоне анти-TIGIT терапии в монорежиме или в комбинации с анти-PD-1 антителами [88–90].

Связь возможных гиперпрогрессии, резистентности и нежелательных реакций при использовании существующих и перспективных чек-пойнт-ингибиторов и изменения количества и/или функциональной активности Т-рег и других супрессорных популяций клеток требует дальнейшего изучения. Выявленные изменения могут быть использованы в качестве маркеров прогноза эффективности терапии и в свою очередь служить потенциальными мишенями будущих направлений противоопухолевой терапии.

Список литературы / References

1. Gellrich F.F., Schmitz M., Beissert S., Meier F. Anti-PD-1 and novel combinations in the treatment of melanoma-an update. *J. Clin. Med.* 2020;9(1):223. doi: 10.3390/jcm9010223

2. Fitzsimmons T.S., Singh N., Walker T.D.J., Newton C., Evans D.G.R., Crosbie E.J., Ryan N.A.J. Immune checkpoint inhibitors efficacy across solid cancers and the utility of PD-L1 as a biomarker of response: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023;10:1192762. doi: 10.3389/fmed.2023.1192762

3. Sun C., Chen H., Wang Y., Zheng C. Safety and efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 20 prospective studies. *Hematology*. 2023;28(1):2181749. doi: 10.1080/16078454.2023.2181749

4. Lin N., Song Y., Zhu J. Immune checkpoint inhibitors in malignant lymphoma: Advances and perspectives. *Chin. J. Cancer Res.* 2020;32(3):303–318. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.03.03

5. Das S., Johnson D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7(1):306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8

6. Hamanishi J., Mandai M., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int. J. Clin. Oncol.* 2016;21(3):462–473. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z

7. Simon S., Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: Friend or foe for immunotherapy? *Oncoimmunology*. 2017;7(1):e1364828. doi: 10.1080/2162402X.2017.1364828

8. Kinter A.L., Godbout E.J., McNally J.P., Sereti I., Roby G.A., O'Shea M.A., Fauci A.S. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J. Immunol*. 2008;181(10):6738–6746. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.6738

9. Mujib S., Jones R.B., Lo C., Aidarus N., Clayton K., Sakhdari A., Benko E., Kovacs C., Ostrowski M.A. Antigen-independent induction of Tim-3 expression on human T cells by the common г-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 is associated with proliferation and is dependent on the phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Immunol*. 2012;188(8):3745–3756. doi: 10.4049/jimmunol.1102609

10. Batorov E.V., Ineshina A.D., Aristova T.A., Denisova V.V., Sizikova S.A., Batorova D.S., Ushakova G.Y., Shevela E.Y., Chernykh E.R. PD-1^+ and TIM-3^+ T cells widely express common γ-chain cytokine receptors in multiple myeloma patients, and IL-2, IL-7, IL-15 stimulation up-regulates PD-1 and TIM-3 on T cells. *Oncology Research.* 2024;32(10):1575–1587. doi: 10.32604/or.2024.047893

11. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol*. 2015;15(8):486–499. doi: 10.1038/nri3862

12. ElTanbouly M.A., Noelle R.J. Rethinking peripheral T cell tolerance: checkpoints across a T cell's journey. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(4):257–267. doi: 10.1038/s41577-020-00454-2

13. Franco F., Jaccard A., Romero P., Yu Y.R., Ho P.C. Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion. *Nat. Metab*. 2020;2(10):1001–1012. doi: 10.1038/s42255-020-00280-9

14. van der Leun A.M., Thommen D.S., Schumacher T.N. CD8+ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis. *Nat. Rev. Cancer.* 2020;20(4):218–232. doi: 10.1038/s41568-019-0235-4

15. Abe B.T., Macian F. Uncovering the mechanisms that regulate tumor-induced T-cell anergy. *Oncoimmunology*. 2013;2(2):e22679. doi: 10.4161/onci.22679

16. Verma V., Shrimali R.K., Ahmad S., Dai W., Wang H., Lu S., Nandre R., Gaur P., Lopez J., Sade-Feldman M., … Khleif S.N. PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1^+CD38^{hi} cells and anti-PD-1 resistance. *Nat. Immunol*. 2019;20(9):1231–1243. doi: 10.1038/s41590-019-0441-y

17. Zhao Y., Shao Q., Peng G. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment. *Cell Mol. Immunol.* 2020;17(1):27–35. doi: 10.1038/s41423-019-0344-8

18. Zhang J., He T., Xue L., Guo H. Senescent T cells: a potential biomarker and target for cancer therapy. *EBioMedicine*. 2021;68:103409. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103409

19. Moreira A., Gross S., Kirchberger M.C., Erdmann M., Schuler G., Heinzerling L. Senescence markers: Predictive for response to checkpoint inhibitors. *Int. J. Cancer.* 2019;144(5):1147–1150. doi: 10.1002/ijc.31763

20. Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci. Transl. Med.* 2018;10(459):eaat7807. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7807

21. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(25):2500–2501. doi: 10.1056/NEJMc1713444

22. Carbognin L., Pilotto S., Milella M., Vaccaro V., Brunelli M., Caliò A., Cuppone F., Sperduti I., Giannarelli D., Chilosi M., … Tortora G. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130142. doi: 10.1371/journal.pone.0130142

23. Doroshow D.B., Bhalla S., Beasley M.B., Sholl L.M., Kerr K.M., Gnjatic S., Wistuba II., Rimm D.L., Tsao M.S., Hirsch F.R. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021;18(6):345–362. doi: 10.1038/s41571-021-00473-5

24. Vranic S., Gatalica Z. PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology. *Biomol. Biomed.* 2023;23(1):15–25. doi: 10.17305/bjbms.2022.7953

25. Lu S., Stein J.E., Rimm D.L., Wang D.W., Bell J.M., Johnson D.B., Sosman J.A., Schalper K.A., Anders R.A., Wang H., … Taube J.M. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade: a systematic review and

meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1195–1204. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1549

26. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., Connelly C.F., Sun H.H., Daadi S.E., Freeman G.J., … Shipp M.A. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical hodgkin lymphoma and predict outcome. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(23):2690–2697. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482

27. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M., Duras J., Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. *Immunology*. 2017;152(3):357–371. doi: 10.1111/imm.12788

28. Armengol M., Santos J.C., Fernández -Serrano M., Profitós-Pelejà N., Ribeiro M.L., Roué G. Immune-checkpoint inhibitors in B-cell lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):214. doi: 10.3390/cancers13020214

29. Schoenfeld A.J., Hellmann M.D. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell.* 2020;37(4):443–455. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.017

30. Yin Q., Wu L., Han L., Zheng X., Tong R., Li L., Bai L., Bian Y. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol.* 2023;14:1167975. doi: 10.3389/fimmu.2023.1167975

31. Adashek J.J., Kato S., Ferrara R., Lo Russo G., Kurzrock R. Hyperprogression and immune checkpoint inhibitors: hype or progress? *Oncologist*. 2020;25(2):94–98. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0636

32. Beyer M., Schultze J.L. Regulatory T cells in cancer. *Blood*. 2006;108(3):804–811. doi: 10.1182/blood-2006-02-002774

33. Itahashi K., Irie T., Nishikawa H. Regulatory T-cell development in the tumor microenvironment. *Eur. J. Immunol.* 2022;52(8):1216–1227. doi: 10.1002/eji.202149358

34. Huppert L.A., Green M.D., Kim L., Chow C., Leyfman Y., Daud A.I., Lee J.C. Tissue-specific Tregs in cancer metastasis: opportunities for precision immunotherapy. *Cell Mol. Immunol.* 2022;19(1):33–45. doi: 10.1038/s41423-021-00742-4

35. Santegoets S.J., Dijkgraaf E.M., Battaglia A., Beckhove P., Britten C.M., Gallimore A., Godkin A., Gouttefangeas C., de Gruijl T.D., Koenen H.J., … van der Burg S.H. Monitoring regulatory T cells in clinical samples: consensus on an essential marker set and gating strategy for regulatory T cell analysis by flow cytometry. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015;64(10):1271–1286. doi: 10.1007/s00262-015-1729-x

36. Freeborn R.A., Strubbe S., Roncarolo M.G. Type 1 regulatory T cell-mediated tolerance in health and disease. *Front. Immunol.* 2022;13:1032575. doi: 10.3389/fimmu.2022.1032575

37. Roncarolo M.G., Gregori S., Bacchetta R., Battaglia M., Gagliani N. The biology of T regulatory type 1 cells and their therapeutic application in immune-mediated diseases. *Immunity*. 2018;49(6):1004–1019. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.001

38. Deng G. Tumor-infiltrating regulatory T cells: origins and features. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2018;7(5):81–87.

39. Paluskievicz C.M., Cao X., Abdi R., Zheng P., Liu Y., Bromberg J.S. T regulatory cells and priming the suppressive tumor microenvironment. *Front. Immunol.* 2019;10:2453. doi: 10.3389/fimmu.2019.02453

40. Fang R., Xie C., Long Y., Zhang C., Zhang Z., Chen L., Wei Y. Significance of peripheral blood Tregs in tumor: a narrative review. *Ann. Blood* 2020;5:34. doi: 10.21037/aob-20-53

41. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015;5:15179. doi: 10.1038/srep15179

42. Kos K., de Visser K.E. The multifaceted role of regulatory T cells in breast cancer. *Annu. Rev. Cancer Biol.* 2021;5:291–310. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-042920-104912

43. Martinez L.M., Robila V., Clark N.M., Du W., Idowu M.O., Rutkowski M.R., Bos P.D. Regulatory T cells control the switch from *in situ* to invasive breast cancer. *Front. Immunol.* 2019;10:1942. doi: 10.3389/fimmu.2019.01942

44. Zhang Y., Lazarus J., Steele N.G., Yan W., Lee H.J., Nwosu Z.C., Halbrook C.J., Menjivar R.E., Kemp S.B., Sirihorachai V.R., … Pasca di Magliano M. Regulatory T-cell depletion alters the tumor microenvironment and accelerates pancreatic carcinogenesis. *Cancer Discov.* 2020;10(3):422–439. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0958

45. Raimondi G., Shufesky W.J., Tokita D., Morelli A.E., Thomson A.W. Regulated compartmentalization of programmed cell death-1 discriminates CD4+CD25+ resting regulatory T cells from activated T cells. *J. Immunol.* 2006;176(5):2808–2816. doi: 10.4049/jimmunol.176.5.2808

46. Gautron A.S., Dominguez-Villar M., de Marcken M., Hafler D.A. Enhanced suppressor function of TIM-3+ FoxP3+ regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2014;44(9):2703–2711. doi: 10.1002/eji.201344392

47. Huang C.T., Workman C.J., Flies D., Pan X., Marson A.L., Zhou G., Hipkiss E.L., Ravi S., Kowalski J., Levitsky H.I., … Vignali D.A. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity*. 2004;21(4):503–513. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.010

48. Joller N., Lozano E., Burkett P.R., Patel B., Xiao S., Zhu C., Xia J., Tan T.G., Sefik E., Yajnik V., … Kuchroo V.K. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. *Immunity*. 2014;40(4):569–581. doi: 10.1016/j.immuni.2014.02.012

49. Camisaschi C., Casati C., Rini F., Perego M., de Filippo A., Triebel F., Parmiani G., Belli F., Rivoltini L., Castelli C. LAG-3 expression defines a subset of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J. Immu-*

nol. 2010;184(11):6545–6551. doi: 10.4049/jimmunol.0903879

50. Yang Z.Z., Kim H.J., Wu H., Jalali S., Tang X., Krull J.E., Ding W., Novak A.J., Ansell S.M. TIGIT expression is associated with T-cell suppression and exhaustion and predicts clinical outcome and anti-PD-1 response in follicular lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2020;26(19):5217–5231. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0558

51. Banerjee H., Nieves-Rosado H., Kulkarni A., Murter B., McGrath K.V., Chandran U.R., Chang A., Szymczak-Workman A.L., Vujanovic L., Delgoffe G.M., Ferris R.L., Kane L.P. Expression of Tim-3 drives phenotypic and functional changes in Treg cells in secondary lymphoid organs and the tumor microenvironment. *Cell Rep*. 2021;36(11):109699. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109699

52. Roessner P.M., Llaó Cid. L., Lupar E., Roider T., Bordas M., Schifflers C., Arseni L., Gaupel A.C., Kilpert F., Krötschel M., … Seiffert M. EOMES and IL-10 regulate antitumor activity of T regulatory type 1 CD4+ T cells in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021;35(8):2311–2324. doi: 10.1038/s41375-021-01136-1

53. Karim R., Jordanova E.S., Piersma S.J., Kenter G.G., Chen L., Boer J.M., Melief C.J., van der Burg S.H. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1+ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(20):6341–6347. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1652

54. Franceschini D., Paroli M., Francavilla V., Videtta M., Morrone S., Labbadia G., Cerino A., Mondelli M.U., Barnaba V. PD-L1 negatively regulates CD4+CD25+Foxp3+ Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV. *J. Clin. Invest.* 2009;119(3):551–564. doi: 10.1172/JCI36604

55. Kamada T., Togashi Y., Tay C., Ha D., Sasaki A., Nakamura Y., Sato E., Fukuoka S., Tada Y., Tanaka A., … Nishikawa H. PD-1+ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019;116(20):9999–10008. doi: 10.1073/pnas.1822001116

56. Jinushi M., Takehara T., Tatsumi T., Yamaguchi S., Sakamori R., Hiramatsu N., Kanto T., Ohkawa K., Hayashi N. Natural killer cell and hepatic cell interaction via NKG2A leads to dendritic cell-mediated induction of CD4 CD25 T cells with PD-1-dependent regulatory activities. *Immunology*. 2007;120(1):73–82. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02479.x

57. Park H.J., Park J.S., Jeong Y.H., Son J., Ban Y.H., Lee B.H., Chen L., Chang J., Chung D.H., Choi I., Ha S.J. PD-1 upregulated on regulatory T cells during chronic virus infection enhances the suppression of CD8+ T cell immune response via the interaction with PD-L1 expressed on CD8+ T cells. *J. Immunol*. 2015;194(12):5801–5811. doi: 10.4049/jimmunol.1401936

58. Sega E.I., Leveson-Gower D.B., Florek M., Schneidawind D., Luong R.H., Negrin R.S. Role of lymphocyte activation gene-3 (Lag-3) in conventional and regulatory T cell function in allogeneic transplantation. *PLoS One.* 2014;9(1):e86551. doi: 10.1371/journal.pone.0086551

59. Do J.S., Visperas A., Sanogo Y.O., Bechtel J.J., Dvorina N., Kim S., Jang E., Stohlman S.A., Shen B., Fairchild R.L., Baldwin W.M III., Vignali D.A., Min B. An IL-27/Lag3 axis enhances Foxp3+ regulatory T cell-suppressive function and therapeutic efficacy. *Mucosal. Immunol.* 2016;9(1):137–145. doi: 10.1038/mi.2015.45

60. Chen X., Fosco D., Kline D.E., Meng L., Nishi S., Savage P.A., Kline J. PD-1 regulates extrathymic regulatory T-cell differentiation. *Eur. J. Immunol.* 2014;44(9):2603–2616. doi: 10.1002/eji.201344423

61. Stathopoulou C., Gangaplara A., Mallett G., Flomerfelt F.A., Liniany L.P., Knight D., Samsel L.A., Berlinguer-Palmini R., Yim J.J., Felizardo T.C., … Amarnath S. PD-1 inhibitory receptor downregulates asparaginyl endopeptidase and maintains Foxp3 transcription factor stability in induced regulatory T cells. *Immunity*. 2018;49(2):247–263.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.006

62. Dong Y., Han Y., Huang Y., Jiang S., Huang Z., Chen R., Yu Z., Yu K., Zhang S. PD-L1 Is Expressed and promotes the expansion of regulatory T cells in acute myeloid leukemia. *Front. Immunol*. 2020;11:1710. doi: 10.3389/fimmu.2020.01710

63. Ellestad K.K., Thangavelu G., Ewen C.L., Boon L., Anderson C.C. PD-1 is not required for natural or peripherally induced regulatory T cells: Severe autoimmunity despite normal production of regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2014;44(12):3560–3572. doi: 10.1002/eji.201444688

64. Lowther D.E., Goods B.A., Lucca L.E., Lerner B.A., Raddassi K., van Dijk D., Hernandez A.L., Duan X., Gunel M., Coric V., … Hafler D.A. PD-1 marks dysfunctional regulatory T cells in malignant gliomas. *JCI Insight.* 2016;1(5):e85935. doi: 10.1172/jci.insight.85935

65. Wang W., Lau R., Yu D., Zhu W., Korman A., Weber J. PD1 blockade reverses the suppression of melanoma antigen-specific CTL by CD4+ CD25(Hi) regulatory T cells. *Int. Immunol.* 2009;21(9):1065–1077. doi: 10.1093/intimm/dxp072

66. McGee H.S., Yagita H., Shao Z., Agrawal D.K. Programmed Death-1 antibody blocks therapeutic effects of T-regulatory cells in cockroach antigen-induced allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010;43(4):432–442. doi: 10.1165/rcmb.2009-0258OC

67. Yoshida K., Okamoto M., Sasaki J., Kuroda C., Ishida H., Ueda K., Ideta H., Kamanaka T., Sobajima A., Takizawa T., … Saito N. Anti-PD-1 antibody decreas-

es tumour-infiltrating regulatory T cells. *BMC Cancer.* 2020;20(1):25. doi: 10.1186/s12885-019-6499-y

68. Peligero C., Argilaguet J., Güerri-Fernandez R., Torres B., Ligero C., Colomer P., Plana M., Knobel H., García F., Meyerhans A. PD-l1 blockade differentially impacts regulatory T cells from HIV-infected individuals depending on plasma viremia. *PLoS Pathog.* 2015;11(12):e1005270. doi: 10.1371/journal.ppat.1005270

69. Dodagatta-Marri E., Meyer D.S., Reeves M.Q., Paniagua R., To M.D., Binnewies M., Broz M.L., Mori H., Wu D., Adoumie M., … Akhurst R.J. б-PD-1 therapy elevates Treg/Th balance and increases tumor cell pSmad3 that are both targeted by б-TGFв antibody to promote durable rejection and immunity in squamous cell carcinomas. *J. Immunother. Cancer.* 2019;7(1):62. doi: 10.1186/s40425-018-0493-9

70. Vick S.C., Kolupaev O.V., Perou C.M., Serody J.S. Anti-PD-1 checkpoint therapy can promote the function and survival of regulatory T cells. *J. Immunol.* 2021;207(10):2598–2607. doi: 10.4049/jimmunol.2001334

71. Wakiyama H., Kato T., Furusawa A., Okada R., Inagaki F., Furumoto H., Fukushima H., Okuyama S., Choyke P.L., Kobayashi H. Treg-dominant tumor microenvironment is responsible for hyperprogressive disease after PD-1 blockade therapy. *Cancer Immunol. Res.* 2022;10(11):1386–1397. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0041

72. van Gulijk M., van Krimpen A., Schetters S., Eterman M., van Elsas M., Mankor J., Klaase L., de Bruijn M., van Nimwegen M., van Tienhoven T., … van Hall T. PD-L1 checkpoint blockade promotes regulatory T cell activity that underlies therapy resistance. *Sci. Immunol*. 2023;8(83):eabn6173. doi: 10.1126/sciimmunol.abn6173

73. Kumagai S., Togashi Y., Kamada T., Sugiyama E., Nishinakamura H., Takeuchi Y., Vitaly K., Itahashi K., Maeda Y., Matsui S., … Nishikawa H. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat. Immunol.* 2020;21(11):1346–1358. doi: 10.1038/s41590-020-0769-3

74. Rauch D.A., Conlon K.C., Janakiram M., Brammer J.E., Harding J.C., Ye B.H., Zang X., Ren X., Olson S., Cheng X., … Ratner L. Rapid progression of adult T-cell leukemia/lymphoma as tumor-infiltrating Tregs after PD-1 blockade. *Blood*. 2019;134(17):1406–1414. doi: 10.1182/blood.2019002038

75. Kumagai S., Koyama S., Itahashi K., Tanegashima T., Lin Y.T., Togashi Y., Kamada T., Irie T., Okumura G., Kono H., … Nishikawa H. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell.* 2022;40(2):201–218.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.01.001

76. Tawbi H.A., Schadendorf D., Lipson E.J., Ascierto P.A., Matamala L., Castillo Gutiérrez E., Rutkowski P., Gogas H.J., Lao C.D., de Menezes J.J., … RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(1):24–34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970

77. Zhang Q., Chikina M., Szymczak-Workman A.L., Horne W., Kolls J.K., Vignali K.M., Normolle D., Bettini M., Workman C.J., Vignali D.A.A. LAG3 limits regulatory T cell proliferation and function in autoimmune diabetes. *Sci. Immunol.* 2017;2(9):eaah4569. doi: 10.1126/sciimmunol.aah4569

78. Cai L., Li Y., Tan J., Xu L., Li Y. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. *J. Hematol. Oncol*. 2023;16(1):101. doi: 10.1186/s13045-023-01499-1. Erratum in: *J. Hematol. Oncol.* 2023;16(1):105.

79. Gao X., Zhu Y., Li G., Huang H., Zhang G., Wang F., Sun J., Yang Q., Zhang X., Lu B. TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PLoS One.* 2012;7(2):e30676. doi: 10.1371/journal.pone.0030676

80. Sakuishi K., Ngiow S.F., Sullivan J.M., Teng M.W., Kuchroo V.K., Smyth M.J., Anderson A.C. TIM3+FOXP3+ regulatory T cells are tissue-specific promoters of T-cell dysfunction in cancer. *Oncoimmunology.* 2013;2(4):e23849. doi: 10.4161/onci.23849

81. Bu M., Shen Y., Seeger W.L., An S., Qi R., Sanderson J.A., Cai Y. Ovarian carcinoma-infiltrating regulatory T cells were more potent suppressors of CD8(+) T cell inflammation than their peripheral counterparts, a function dependent on TIM3 expression. *Tumour. Biol*. 2016;37(3):3949–3956. doi: 10.1007/s13277-015-4237-x

82. Pang N., Alimu X., Chen R., Muhashi M., Ma J., Chen G., Zhao F., Wang L., Qu J., Ding J. Activated Galectin-9/Tim3 promotes Treg and suppresses Th1 effector function in chronic lymphocytic leukemia. *FASEB J.* 2021;35(7):e21556. doi: 10.1096/fj.202100013R

83. Liu Z., McMichael E.L., Shayan G., Li J., Chen K., Srivastava R., Kane L.P., Lu B., Ferris R.L. Novel effector phenotype of Tim-3+ regulatory T cells leads to enhanced suppressive function in head and neck cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(18):4529–4538. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1350

84. Liu J.F., Wu L., Yang L.L., Deng W.W., Mao L., Wu H., Zhang W.F., Sun Z.J. Blockade of TIM3 relieves immunosuppression through reducing regulatory T cells in head and neck cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2018;37(1):44. doi: 10.1186/s13046-018-0713-7

85. Oweida A., Hararah M.K., Phan A., Binder D., Bhatia S., Lennon S., Bukkapatnam S., van Court B., Uyanga N., Darragh L., … Karam S.D. Resistance to Radiotherapy and PD-L1 Blockade Is Mediated by TIM-3 Upregulation and Regulatory T-Cell Infiltration. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24(21):5368–5380. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1038

86. Fuhrman C.A., Yeh W.I., Seay H.R., Saikumar Lakshmi P., Chopra G., Zhang L., Perry D.J., McClymont S.A., Yadav M., Lopez M.C., … Brusko T.M. Divergent phenotypes of human regulatory T cells expressing the receptors TIGIT and CD226. *J. Immunol.* 2015;195(1):145–155. doi: 10.4049/jimmunol.1402381

87. Fourcade J., Sun Z., Chauvin J.M., Ka M., Davar D., Pagliano O., Wang H., Saada S., Menna C., Amin R., … Zarour H.M. CD226 opposes TIGIT to disrupt Tregs in melanoma. *JCI Insight*. 2018;3(14):e121157. doi: 10.1172/jci.insight.121157

88. Chen F., Xu Y., Chen Y., Shan S. TIGIT enhances CD4+ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model. *Cancer Med.* 2020;9(10):3584–3591. doi: 10.1002/cam4.2976

89. Preillon J., Cuende J., Rabolli V., Garnero L., Mercier M., Wald N, Pappalardo A., Denies S., Jamart D., Michaux A.C., … Hoofd C. Restoration of T-cell Effector Function, Depletion of Tregs, and Direct Killing of Tumor Cells: The Multiple Mechanisms of Action of a-TIGIT Antagonist Antibodies. *Mol. Cancer Ther.* 2021;20(1):121–131. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0464

90. Zeng Q., Yuan X., Cao J., Zhao X., Wang Y., Liu B., Liu W., Zhu Z., Dou J. Mycophenolate mofetil enhances the effects of tacrolimus on the inhibitory function of regulatory T cells in patients after liver transplantation via PD-1 and TIGIT receptors. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2021;43(2):239–246. doi: 10.1080/08923973.2021.1891247

Сведения об авторах:

Баторов Егор Васильевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2902-9336, e-mail: e.batorov@g.nsu.ru
Васильченко Полина Вячеславовна, ORCID: 0009-0000-1100-9826, e-mail: p.vasilchenko@g.nsu.ru
Черных Елена Рэмовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-2346-6279, e-mail: ct_lab@mail.ru

Information about the authors:

Egor V. Batorov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2902-9336, e-mail: e.batorov@g.nsu.ru
Polina V. Vasilchenko, ORCID: 0009-0000-1100-9826, e-mail: p.vasilchenko@g.nsu.ru
Elena R. Chernykh, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0003-2346-6279, e-mail: ct_lab@mail.ru

Поступила в редакцию 25.04.2025
Принята к публикации 04.09.2025

Received 25.04.2025
Accepted 04.09.2025

УДК 616.728.2-007.248-036.22-092-037 DOI: 10.18699/SSMJ20250504
Обзор литературы / Review article

Эпидемиологические, этиопатогенетические, патофизиологические характеристики коксартроза и предикторы его развития (обзор литературы)

О.А. Белова, Ю.Н. Ашихмина, А.Н. Белов, Е.А. Брехова, Ю.О. Томаев, Н.Н. Медведева

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Цель исследования – провести обзор литературных источников, посвященных коксартрозу – одной из главных проблем современной ортопедии. **Материал и методы.** Выполнен поиск источников литературы за 2018–2023 гг., посвященных исследованию проблемы остеоартрита тазобедренного сустава в современной травматолого-ортопедической практике, с целью обозначения представлений об этиопатогенетических, эпидемиологических и патофизиологических характеристиках и ранней диагностики заболевания. Использованы базы данных Pubmed, ResearchGate, eLIBRARY.RU, CyberLeninka; исключались диссертации, авторефераты диссертаций, материалы научных форумов. В результате проведенного поиска найдено и проанализировано 53 статьи по данной тематике. Исследовательский интерес к проблеме коксартроза в последнее десятилетие существенно возрос, что отражает социальную значимость заболевания. **Результаты.** Систематизированы актуальные сведения об инициации и развитии остеоартрита тазобедренного сустава. Отражены результаты исследований по эпидемиологическим и патогенетическим характеристикам коксартроза, определена связь с его развитием химического состава костной ткани и синовиальной жидкости, описаны основные клинические проявления и методы ранней диагностики. Рассмотрен вопрос активно экспрессируемых генов, участвующих в метаболических процессах соединительной ткани. Выявлены основные предикторы коксартроза: генетические, негенетические, биоимпедансные. Представлена существенная проблема населения: при увеличении продолжительности жизни утрата трудоспособности в результате дегенеративно-дистрофического заболевания тазобедренных суставов. **Заключение.** В литературном обзоре представлены современные научные статьи, обзоры, метаанализы, посвященные коксартрозу и его характеристическим особенностям. Описаны новые исследовательские направления в генетике, иммунологии, представлены проблемы диагностики и своевременного выявления данной патологии, выделены предикторы.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, коксартроз, факторы риска, диагностика, предикторы, дегенеративно-дистрофические заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Белова О.А., e-mail: ulyabelova@mail.ru
Для цитирования. Белова О.А., Ашихмина Ю.Н., Белов А.Н., Брехова Е.А., Томаев Ю.О., Медведева Н.Н. Эпидемиологические, этиопатогенетические, патофизиологические характеристики коксартроза и предикторы его развития (обзор литературы). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):38–52. doi: 10.18699/SSMJ20250504

Epidemiological, etiopathogenetic, pathophysiological characteristics of deforming arthrosis of the hip joint and predictors of its development (literature review)

O.A. Belova, Yu.N. Ashikhmina, A.N. Belov, E.A. Brekhova, Yu.O. Tomaev, N.N. Medvedeva

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

Abstract

The aim of the study was to review the literature on coxarthrosis, one of the main problems of modern orthopedics. **Material and methods.** A search was performed for literature sources for 2018–2023 devoted to the study of the problem of osteoarthrosis of the hip joint in modern traumatological and orthopedic practice in order to outline ideas about the etiopathogenetic, epidemiological and pathophysiological characteristics and early diagnosis of the disease. The following databases were used: Pubmed, ResearchGate, eLIBRARY.RU, CyberLeninka; dissertations, dissertation abstracts, and materials from scientific forums were excluded. As a result of the search, more than 53 articles on this topic were found and analyzed. Research interest in the problem of coxarthrosis has increased significantly in the last decade, which reflects the social significance of the disease. **Results.** Current information on the initiation and development of hip joint osteoarthrosis is systematized. The results of studies on the epidemiological and pathogenetic characteristics of coxarthrosis are reflected, the relationship of the chemical composition of bone tissue and synovial fluid with its development is determined, the main clinical manifestations and methods of early diagnosis are described. The issue of actively expressed genes involved in the metabolic processes of connective tissue is considered. The main predictors of coxarthrosis are identified: genetic, non-genetic, bioimpedance. A problem of the population is presented: with an increase in life expectancy, loss of working capacity as a result of degenerative-dystrophic disease. **Conclusions.** The literature review presented modern scientific articles, reviews, meta-analyses devoted to coxarthrosis and its characteristic features. New research directions in genetics, immunology, problems of diagnostics and timely detection of this pathology were described.

Key words: hip joint, coxarthrosis, risk factors, diagnostics, predictors, degenerative-dystrophic diseases.

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

Correspondence author. Belova O.A., e-mail: ulyabelova@mail.ru

Citation. Belova O.A., Ashikhmina Yu.N., Belov A.N., Brekhova E.A., Tomaev Yu.O., Medvedeva N.N. Epidemiological, etiopathogenetic, pathophysiological characteristics of deforming arthrosis of the hip joint and predictors of its development (literature review). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):38–52. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250504

Введение

Болезни костно-мышечной системы в последние годы стабильно занимают четвертое место среди причин утраты временной трудоспособности, а среди всех людей, впервые признанных инвалидами, – третье место [1]. Среди ее поражений лидирующие позиции занимает остеоартрит (ОА), который представляет собой хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов прогредиентного течения, характеризующееся разрушением суставного хряща с вовлечением в патологический процесс других структурных компонентов, а также пролиферативной реакцией хрящевой и костной ткани [2, 3]. Остеоартриту принадлежит первое место среди всех нозологических форм патологий, заболевание поражает не менее 20 % людей по всему миру [4]. На данный момент остеоартрит не только представляет собой личную трагедию каждого отдельного пациента, но и является социально и экономически актуальным заболеванием, поскольку в его структуре растет доля молодого населения, а также наблюдается высокий уровень временной и стойкой утраты трудоспособности [3, 5]. Согласно прогнозам ВОЗ, количество случаев заболевания остеоартритом будет прогрессировать с увеличением продолжительности жизни населения и общим старением и к 2050 г. затронет более 130 млн человек по всему миру [6].

Остеоартрит тазобедренных суставов (ТБС) (коксартроз) занимает второе место по распространенности после гонартроза и первое место по срокам временной и стойкой утраты трудоспособности [7–9]. За последние годы в России из-за снижения возрастного порога данного заболевания и увеличения числа лиц старшей возрастной группы отмечается прирост заболеваемости более чем на 10,0 % [3]. Согласно литературным данным, частота развития коксартроза в РФ среди взрослого населения составляет до 25 %, а инвалидность, которая в структуре первичной инвалидности занимает пятое место, достигает 60 %; ранняя инвалидизация привносит в жизнь людей физические ограничения, приводит к профессиональной непригодности и значительному ухудшению качества жизни [2, 4, 9].

Таким образом, коксартроз – актуальная проблема современной травматологии и ортопедии, требующая широкого и полноценного освещения. В данном обзоре представлен анализ существующей информации касательно всех аспектов данного заболевания, а также проблем современной диагностики.

Современные эпидемиологические характеристики

По данным мировой статистики, число больных, страдающих коксартрозом, среди заболеваний опорно-двигательного аппарата колеблется в пределах 10–12 % [5]. В популяционном исследовании заболеваемости коксартрозом в Рочестере, штат Миннесота (США), обнаружено, что скорректированный по возрасту и полу показатель составляет 47,3 на 100 000 человеко-лет. Рентгенологические признаки ОА появляются у большинства людей к 65 годам и встречаются у 80 % в возрасте старше 75 лет [10].

А.Г. Самусенко и соавт. [5] провели анализ первичной инвалидности вследствие коксартроза среди взрослого населения г. Москвы за период 2014–2020 гг. Авторы пришли к выводу, что лидирующие позиции в статистике занимали инвалиды вследствие артроза ТБС, второе место – инвалиды вследствие первичного двустороннего коксартроза. По тяжести инвалидности наблюдалось преобладание инвалидов III группы и увеличение их доли. В возрастной структуре вторично признанных инвалидами преобладали лица старше трудоспособного возраста с тенденцией возрастания их удельного веса и уровня инвалидности. Среди женщин было больше лиц старше трудоспособного возраста (67 %), среди мужчин – трудоспособного возраста (66,2 %) [5]. С.В. Потемкина и соавт. представили данные о динамике первичной инвалидности вследствие патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани в г. Санкт-Петербурге за период с 2002 по 2018 г.: среди лиц 18 лет и старше более 1/3 составили инвалиды с остеоартритом, при этом 70 % приходилось на артроз ТБС (преобладали инвалиды III группы и лица старшего возраста) [1].

В работе В.А. Иванова и соавт. [11] представлена информация о том, что в большей степени развитию коксартроза подвержены женщины, особенно старше 60 лет, что, несомненно, обусловлено дегенеративными процессами, затрагивающими ТБС в результате старения организма. Важно отметить, что в последнее время наблюдается увеличение заболеваемости коксартрозом лиц молодого и зрелого трудоспособного возраста, что делает проблему коксартроза актуальной и социально значимой, так как представляет для государства и здравоохранения ощутимый ущерб [11, 12].

Исходя из данных, полученных в вышеупомянутых эпидемиологических исследованиях, можно убедиться в том, что среди людей, страдающих коксартрозом, по возрастно-половой характеристике преобладают женщины старше 60 лет, а по степени тяжести заболевания – инвалиды III группы.

Общая этиопатогенетическая характеристика коксартроза

Остеоартрит – это патология суставов, вызванная различными этиологическими факторами, но схожая по клиническим и морфобиологическим признакам. Исход данного заболевания начинается с потери хряща, что приводит к поражению всех компонентов сустава [11, 13]. Коксартроз представляет собой дегенеративно-дистрофическое заболевание ТБС с клиническими проявлениями в виде ограничения движений в суставе и постепенным нарастанием болевого синдрома. Остеоартриту подвергаются все компоненты сустава, а не только гиалиновый хрящ и субхондральная кость, вовлечены и капсула, и синовиальная оболочка, и связочный аппарат, и периартикулярные ткани; каскад воспалительных реакций вызывает деструктивные нарушения анатомического строения сустава и его дисфункцию [3].

По мере старения населения наблюдается тенденция к повышению заболеваемости коксартрозом и снижению возраста его манифестации, что может быть связано с образом жизни и увеличением времени воздействия факторов риска вследствие роста долголетия [10, 14]. Многие ученые рассматривают остеоартрит как проявление ответной морфологической реакции на чрезмерную функциональную нагрузку, изношенность сустава вследствие его чрезмерного «употребления» [11].

А.А. Муханов и соавт. [8] выделяют следующие причины развития коксартроза: экстремальные экологические и другие экзогенные воздействия; генетически детерминированные аномалии (дисплазия); наличие системных заболеваний (коллагенозы, ревматизм, подагра, аллергические нарушения, дисфункция обмена вещества); инволютивные процессы, рассматривающиеся как вялотекущие обменно-дистрофические заболевания, часто протекающие на фоне хронических инфекций. Также авторы [8] сформировали перечень факторов развития артроза ТБС, которые можно разделить на экзогенные, связанные с профессиональной деятельностью, травматизмом суставов и занятием спортом [15], генетические, к которым относятся женский пол, расовое и этническое происхождение, наследственные заболевания костей и суставов (патология гена коллагена II типа) и негенетические (пожилой возраст, снижение уровня женских половых гормонов, избыточная масса тела, ожирение, пороки развития

костно-суставной системы, наличие в анамнезе оперативных вмешательств на суставах) [8, 14, 16–19].

Причины возникновения коксартроза крайне разнообразны. В основе дегенеративных изменений, независимо от причины, при остеоартрите лежит первичное повреждение хряща, затем присоединяются воспалительные реакции в суставе и периартикулярных тканях [11]. Воспалительный процесс приводит к деструктивным изменениям хрящевой ткани, которая формирует суставную поверхность. Пусковым механизмом развития заболевания могут быть продолжающиеся физические нагрузки, часто повторяющиеся или длительные, нарушающие физиологические компенсации организма (динамические перегрузки профессиональных спортсменов; статические нагрузки при неравномерной длине конечности, искривлении поясничного отдела позвоночника; нарушения при распределении центра тяжести). Важно не забывать про посттравматические последствия, например, неправильно сросшийся перелом. Таким образом, развитию коксартроза способствуют такие факторы риска, как возраст, синовииты, травмы, ортопедические заболевания диспластического характера, метаболические расстройства [11, 20], которые можно разделить на локальные (избыточная масса тела, ожирение, тяжелые условия труда, исходы травм или операций, повышенная физическая нагрузка, изменение оси конечности, статическая деформация, диспластическая гипермобильность суставов) и системные (возраст более пятидесяти лет, наследственная предрасположенность, пол, расовая принадлежность, гормональные дисфункции, метаболический синдром, алгоритм питания) [3].

Патологический процесс в суставе начинается с дегенерации гиалинового хряща, который выстилает суставные поверхности. Дегенеративные изменения приводят к нарушению питания суставного хряща, что ведет уже к дистрофическим изменениям и выраженной деформации суставной поверхности. Хрящ теряет свою эластичность, упругость и возможность удерживать влагу, становится легко травмируемым даже при минимальных нагрузках, пациент может ощущать своеобразный «хруст» в суставе при движении. Далее начинаются дистрофические изменения в хряще с возникновением трещин и изъязвлений на поверхности. Истонченный хрящ не в силах защитить нижележащие поверхности кости, которые сначала частично, а затем полностью обнажаются. Подверженная нагрузке кость утрачивает способность сопротивления, и в ней развиваются вторичные изменения – остеосклероз. И как результат этого процесса, костная ткань, расположенная в области суставной поверхности, деформируется, появляются краевые разрастания и нарушается конгруэнтность суставных поверхностей костей. Патологические изменения укрепляющих сустав связок и капсулы, а также атрофия мышц возникают на поздних стадиях развития артрита [11, 21, 22].

При первичном коксартрозе одновременно поражается гиалиновый хрящ с обеих сторон. При вторичном коксартрозе развитию патологического процесса в суставе способствует наличие других заболеваний, таких как диспластическая болезнь, асептический некроз, травмы, перегрузка сустава, воспалительные процессы капсулы, гормональные дисфункции, остеопороз [11, 23].

Существуют различные клинические классификации тяжести течения коксартроза. Так, согласно Н.С. Косинской и Д.Г. Рохлину [24], патологический процесс подразделяется на три стадии в зависимости от выраженности болевого синдрома, ограничения локомоторной функции и появления таких рентгенологических изменений в суставе, как изменение формы головки бедренной кости, деформация вертлужной впадины, краевые костные разрастания, неравномерность субхондральной кости. Печально, что почти каждый второй пациент с коксартрозом обращается за медицинской помощью лишь при III стадии поражения [3]. В работе В.А. Иванова и соавт. [25] представлена четырехступенчатая классификация коксартроза, основанная как на клинических проявлениях (выраженность болевого синдрома, ограничение в суставе двигательной активности), так и на рентгенологических изменениях (появление остеофитов, значительное сужение суставной щели и изменение формы головки бедренной кости).

В современном мире люди подвергаются воздействию различных неблагоприятных факторов, провоцирующих увеличение массы тела и развитие ожирения. Проведенные за последние десятилетия исследования доказали, что чрезмерное скопление жировой ткани в организме человека способствует развитию множества патологий, инвалидизации, а также сокращению общей продолжительности жизни. Наличие данных о значимой мультифакториальной ассоциации между ожирением и остеоартритом подтверждает тот факт, что у людей с избыточной массой тела инициатором воспалительного процесса при остеоартрите является избыток жировой ткани: происходят образование окисленных форм липопротеинов низкой плотности, синтез адипонектина, выброс адипокинов, чрезмерная активация матричных металлопротеиназ в совокупности с избыточной механической нагрузкой на суставы [13, 14, 26].

Тесная связь между остеоартритом и ожирением свидетельствует о том, что он может быть системным заболеванием, поражающим множество тканей и вызванным воспалением, и метаболическим дисбалансом. Старение и травмы также являются триггерами патологических изменений суставов, опосредованных провоспалительными факторами, некоторые из которых секретируются белой жировой тканью. Адипокины, в том числе адипонектин, лептин, резистин, хемерин, играют важную роль при воспалении и в метаболической регуляции хондроцитов, остеобластов, остеокластов и мезенхимальных стволовых клеток. C. Xie et al. [27] обобщили пути передачи сигналов адипокинов с целью предоставления данных о потенциальных мишенях для вмешательства при остеоартрите. Адипокины могут действовать как связанные со старением секреторные фенотипические факторы, участвующие в клеточном старении хондроцитов и регуляции энергетического обмена, влияя тем самым на ремоделирование кости. Функционально они играют регуляторную роль, влияя в суставах на метаболический баланс посредством воздействия на продукцию цитокинов, хемокинов, ферментов, разрушающих матрикс факторов роста и дифференцировки клеток.

Несомненно, основные клинические проявления коксартроза, мешающие человеку жить, – это нарушение локомоторной функции и миофасциальный болевой синдром, в генезе которого лежат артрогенные, сосудистые, нейромышечные, интерстициальные и статико-динамические факторы.

Т.И. Менщикова с соавт. [23] описали гистологические особенности параартикулярных мышечных тканей ТБС у пациентов с деформирующим коксартрозом, исследуя при этом участки капсул, фрагменты прилежащих малой и средней ягодичных мышц. Характерно наличие мышечных волокон в состоянии миофагии, мышечных контрактур с обратимым и необратимым течением, жировой дистрофии мышечных волокон, вплоть до полного замещения миофибрилл адипоцитами. Авторами показано, что важнейшую роль в патогенезе коксартроза играет степень фиброза мышечных артериальных сосудов, которая более выражена при врожденной патологии ТБС; сопоставление и анализ морфологических и клинических данных подтвердили прямую зависимость между сроками заболевания и степенью фиброзирования внутримышечных перимизиальных сосудов.

Патогенез остеоартрита во многом определяется дисбалансом про- и противовоспалительных медиаторов, приводящим к вялотекущему воспалению, ответственному за деградацию хряща, ремоделирование кости и пролиферацию синовиальной оболочки [28]. Многие цитокины, активируя множественные сигнальные пути, увеличивают экспрессию циклооксигеназы-2 и простагландина-Е2, что впоследствии влияет на деградацию хряща и образование остеофитов. Ингибиторы циклооксигеназы-2, такие как нестероидные противовоспалительные средства, относящиеся во многих руководствах к препаратам первой линии, не замедляют прогрессирование заболевания. Потенциальный ответ на эту проблему заключается в том, что активация ключевых сигнальных молекул (таких как транскрипционный фактор NF-κB) и инициация сигнальных путей (таких как путь MAPK) способствуют стимуляции других механизмов, которые приводят к прогрессированию остеоартрита и на которые не влияют нестероидные противовоспалительные средства.

Морфология ТБС также играет важную роль в раннем развитии остеоартрита и может быть предшественником коксартроза в дальнейшем [29]. Фемороацетабулярный конфликт – заболевание ТБС, которое обусловлено нарушением контакта между вертлужной впадиной и проксимальным отделом бедренной кости, что приводит к хронической травматизации, в результате чего могут развиться дегенеративные изменения ТБС. CAM-тип фемороацетабулярного конфликта характеризуется уплощением или выпуклостью (деформацией) шейки бедренной кости (от англ. cam – кулачок) и чаще встречается у мужчин, особенно у активных молодых людей и людей среднего возраста. По данным ряда авторов [3, 29], он распространен в общей популяции и является основной причиной коксартроза. Раннее выявление и коррекция данного состояния могут снизить распространенность коксартроза. В исследовании [30] изучались краткосрочные (поперечные) и долгосрочные (продольные) корреляции между CAM-деформацией и признаками остеоартрита. CAM-деформация демонстрировала тесную ассоциацию с мужским полом, а также статистически значимые ассоциации с возрастом и индексом массы тела. Сужение суставной щели стабильно ассоциировалось с наличием CAM-деформации, в то время как остеофиты чаще выявлялись у пациентов с ее тяжелыми формами.

В настоящее время исследования причин возникновения коксартроза продолжаются, до сих пор не удалось прийти к единому мнению. Пока основными триггерными факторами считаются наследственность, травматический анамнез, метаболические расстройства, прежде всего избыточная масса тела, тяжелый физический труд. Из-

менение иммунных процессов человека и общее состояния иммунитета также играют весомую роль в патогенезе артроза ТБС и являются важным предиктором его развития [31, 32].

Генетические аспекты коксартроза

Представления о генетике остеоартрита претерпели изменения за последнее десятилетие благодаря применению крупномасштабного полногеномного сканирования ассоциаций. На сегодняшний день с этим распространенным и сложным заболеванием связано более 100 полиморфных вариантов ДНК, на которые приходится более 20 % наследственности остеоартрита, и подавляющее большинство из них локализованы в некодирующих областях генома, где, как предполагается, данные варианты генетического риска действуют, регулируя экспрессию генов-мишеней [33, 34].

П.Т. Журко и соавт. [4] провели исследование уровня циркулирующих микроРНК let-7e и miR-140 в плазме периферической крови и синовиальной жидкости пациентов, страдающих гонартрозом и коксартрозом. Авторы выбрали для исследования малые некодирующие микроРНК, характеризующиеся высоким постоянством и очень низкой способностью к изменению посредством мутаций и вариаций. Под действием лекарственных препаратов экспрессия данных микроРНК может снижаться или увеличиваться, тем самым способствуя формированию патологического процесса. Единственным маркером, который имеет характерный для хрящевой ткани паттерн экспрессии, является miR-140, которая участвует в процессах хондрогенеза и развития хряща.

При коксартрозе, несмотря на поражение всех структурных компонентов сустава, роль синовиальной оболочки в патогенезе заболевания в достаточном объеме не изучалась, хотя известно, что синовиопатия коррелирует со степенью разрушения хрящевых структур и может способствовать усилению болевого синдрома и деградации хрящевой ткани сустава [2].

Установлено, что разрушение головки бедренной кости в течение 12 месяцев после появления боли в ТБС ассоциируется с более высоким уровнем матричной металлопротеиназы ММР-3 в сыворотке крови [20]. Авторы данного исследования ссылаются на данные литературы, согласно которым фибробласты больных быстропрогрессирующим остеоартритом ТБС могут секретировать ММР-3, экспрессия которой регулируется провоспалительными цитокинами; гистологические и *in vitro* исследования показали наличие зрелых и активированных остеокластов в синовиальной оболочке таких пациентов при разрушении головки бедренной кости в течение короткого периода времени, но не в синовиальной оболочке больных классическим остеоартритом.

Выполнив интраоперационный забор биоптатов синовиальной оболочки пациентов с диагнозом остеоартрит ТБС III стадии, Л.В. Родионова с соавт. установили профиль наиболее активно экспрессируемых генов, участвующих в метаболических процессах соединительной ткани при коксартрозе: *DIO1, ESR1, ESR2, FGFR1, NAA20, PDGFA, PDGFB* [2]. Также заслуживает внимания исследование А.М. Мироманова и соавт. [35], в котором анализ полиморфизмов генов *FCGR2A* (rs1801274, H131R), *DEFB1* (rs5743399/G52A и rs1800972/G20A), *IL4* (rs2243250/C589T) в образцах ДНК крови позволил выявить пациентов с высоким риском развития идиопатического коксартроза. При обнаружении двух и более неблагоприятных генотипов прогнозируется повышенная вероятность заболевания, что создает основу для превентивных медицинских вмешательств.

В связи с вышеописанными результатами исследований мы можем сделать вывод о важности изучения генетических характеристик коксартроза, так как комплексный подход к его изучению позволит своевременно ставить диагноз, находить новые способы терапии и реабилитации, выявлять погрешности и способы их решения [36].

Химический состав костной ткани и развитие коксартроза

Известно, что развитию нарушений метаболических реакций способствует дисбаланс в костной ткани химических элементов, особенно кальция и фосфора, который приводит к развитию костно-суставных патологий, низкоэнергентических переломов, дегенеративных изменений периартикулярных тканей и усилению костной резорбции [31, 37]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, снижение минеральной плотности кости (МПК) способствует прогрессированию остеоартрита [38]. Также важным детерминирующим показателем, влияющим на МПК, является индекс массы тела [39].

В работе [40] проводился сравнительный анализ химического состава латерального и медиального мыщелков бедренной кости в норме и при коксартрозе III стадии. В процессе дегенерации костной ткани бедра по направлению от поверхности в глубину происходит изменение структуры кристаллической решетки гидроксиапатита: снижается упругость и трофика костной поверхности, возникают качественные и коли-

чественные преобразования органического матрикса кости. В остеофитных пробах фосфатные группы частично замещаются на карбонатные. В результате этого происходит отложение кристаллических примесей, изменяется соотношение концентраций кальция и фосфора и формируются остеофиты за счет чрезмерного отложения солей кальция.

В статье И.В. Коктыш и соавт. [37] описано проведение рентгенофлуоресцентного анализа содержания микроэлементов в тканях волос у пациентов, страдающих остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. У больных коксартрозом снижена концентрация меди, кальция и цинка по сравнению с референтными значениями, у пациентов с гонартрозом – меди и цинка, при этом концентрация меди у последних меньше, чем у первых. В другом исследовании авторы детально изучили содержание в периферической крови и синовиальной жидкости цинка, кальция, железа и меди у пациентов с остеоартритом [31]. Медь участвует в процессах продукции коллагена, ее избыток подавляет остеокластическую и остеобластическую функции, костный метаболизм. Кальций отвечает за минерализацию костной ткани. Цинк стимулирует экспрессию генов факторов транскрипции, процессы дифференцировки и пролиферации остеобластов, регулирует активность витамина D, предотвращая резорбцию костной ткани, стимулирует апоптоз зрелых остеокластов [31, 41]. Снижение уровня железа способствует активизации резорбции, снижению МПК, уменьшению прочности костной ткани [31, 42]. Методами атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой доказано повышение содержания кальция и цинка и снижение концентрации железа в периферической крови и в то же время – уменьшение уровня кальция и цинка, возрастание концентрации железа в синовиальной жидкости больных остеоартритом [30, 40].

И.Н. Пархоменко и соавт. [32] применили метод спектроскопии комбинационного рассеянного света для анализа структурных изменений и химических особенностей состава костной ткани у пациентов с коксартрозом. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте от 58 до 69 лет с диагнозом остеоартрит ТБС, у которых были взяты фрагменты костной ткани головки бедра. Сравнительный анализ срезов больных и здоровых участков костной ткани по соотношению интенсивностей полос комбинационного рассеяния показал, что доля органической фазы относительно минеральной значительно выше в поврежденной коксартрозом костной ткани по сравнению со здоровой, при этом коксартроз сопряжен со значительным увеличением замещения ионов фосфатов на ионы карбонатов в костной ткани, а также изменениями спектров комбинационного рассеянного света в области валентных колебаний связей С–Н от групп CH_2 и CH_3 органической составляющей.

Особую важность представляет МПК у женщин старческого и пожилого возраста. Ю.В. Аверкиева и соавт. отмечают, что около тридцати лет назад M. Foss и P. Byers впервые обнаружили, что у пациентов с переломами бедра на фоне остеопороза проявления остеоартрита в ТБС минимальны или вообще отсутствуют, но у лиц с верифицированным остеоартритом развивается аномальное увеличение МПК [43]. Авторами установлено, что у женщин пожилого возраста в 41 % случаев обнаружена остеопения, у женщин старческого возраста – в 42 %, остеопороз выявлен у 20 и 38 %, в пределах нормы МПК оставалась у 39 и 20 % обследуемых соответственно. В группе пациенток от 75 до 90 лет остеопороз в поясничном отделе позвоночника определялся чаще, чем в шейке бедренной кости. Различий в локализации у лиц от шестидесяти до семидесяти четырех лет не отмечено. У пожилых женщин с коксартрозом I–II рентгенологической стадии МПК шейки бедра была значительно меньше, чем у пациенток с III и IV, при этом МПК в поясничном отделе позвоночника практически не различалась. В группе женщин старческого возраста с коксартрозом III–IV рентгенологической стадии МПК в шейке бедренной кости была выше, а в поясничном отделе позвоночника – ниже, чем при I–II стадии. Увеличение МПК ассоциировано с более поздними стадиями заболевания.

В статье [44] описан анализ биохимических показателей в сыворотке крови 57 больных с коксартрозом I–II стадии. Оценка метаболической функции костной ткани включала анализ минерального гомеостаза. По результатам исследования подтверждена взаимосвязь нарушения минерального метаболизма и отрицательного костного баланса. Как минимум треть мужчин и половина женщин на начальных стадиях заболевания коксартрозом имеют отрицательный костный баланс.

А.М. Башура и соавт. [42] исследовали содержание микроэлементов (медь, цинк, железо, хром, молибден и марганец) в синовиальной жидкости и периферической крови 26 пациентов с остеоартритом. Установлено, что у всех пациентов с этим заболеванием в периферической крови снижается концентрация марганца, железа, цинка, а в синовиальной жидкости повышается содержание железа и цинка по сравнению с контрольной группой. У больных гонартрозом в периферической крови выявлено статистически значимое увели-

чение уровня цинка, железа, марганца и хрома, а в синовиальной жидкости – снижение концентрации железа и марганца по сравнению с пациентами, имеющими коксартроз. Авторы предлагают анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови в составе комплексного обследования пациентов с остеоартритами, поскольку он может быть методом ранней диагностики заболевания.

По заключению О.А. Соколовского и соавт. [45], причинами развития коксартроза являются деструктивные процессы в синовиальной жидкости и гиалиновом хряще, покрывающем головку бедренной кости и вертлужную впадину. Для ранней диагностики, оценки эффективности проводимой терапии и риска возможных переломов авторы предлагают оценивать элементный состав костной ткани с помощью протон-индуцированного рентгеновского излучения. Так, им удалось выяснить, что при коксартрозе в шейке бедра концентрация кальция и фосфора больше, чем в головке бедренной кости, а при асептическом некрозе – наоборот.

Быстропрогрессирующий коксартроз – редко встречающееся и плохо диагностируемое заболевание с неясной этиологией и патофизиологией [46]. Его наиболее характерными рентгенологическими признаками являются уплощение головки бедренных костей, отсутствие суставного хряща, деструкция субхондральной кости и признаки суставного выпота. К числу распространенных факторов, связанных с данным заболеванием, относятся возраст более 60 лет, женский пол, наличие системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, сахарный диабет или системная красная волчанка.

У пациентов с быстропрогрессирующим коксартрозом выявлен более высокий уровень маркеров костного обмена в сыворотки крови, что может быть связано с разрушением головки бедра на ранней стадии. В перспективе, как утверждают авторы, это можно применять с целью ранней диагностики данного заболевания [47].

Дополнительные методы ранней диагностики коксартроза

Актуальность ранней диагностики, профилактики, терапии, реабилитации и прогнозирования течения остеоартрита является в настоящее время проблемой не только медицинского характера, но и экономической, социально-экологической. На сегодняшний день около 60 % внутрисуставной патологии и непосредственно заболеваний ТБС диагностируется неверно в связи с отсутствием изменений на «дорентгенологических» стадиях их развития [48]. В связи с этим требуется детальное изучение особенностей патогенеза, экологических факторов риска развития заболевания, а главное – поиск новых путей ранней диагностики. Также кардинального пересмотра требует система организации профилактики коксартроза вследствие ее низкой эффективности и недостаточной информированности пациентов [3].

В литературном анализе И.Н. Прокопенко и соавт. [49] уделено внимание сложности диагностики коксартроза вследствие его полиэтиологичности. Данную категорию пациентов можно разделить на две группы: больные с бессимптомным коксартрозом, случайно обнаруженным при рентгенологическом исследовании, и лица с симптоматическим коксартрозом, предъявляющие жалобы на боль, ограничение подвижности и функции пораженных суставов. Диагноз коксартроза выставляется на основании истории болезни, клинических симптомов, физиологического обследования, данных инструментальных исследований.

На данный момент метод рентгенографии – «золотой» стандарт в диагностике патологий костно-мышечной системы. Но рентгенодиагностика эффективна только при наличии выраженных морфологических изменений, когда степень поражения соответствует степени деформации костных тканей, поэтому возможности оперативной, эффективной, комплексной медицинской помощи на ранней стадии остаются ограниченными. Отсюда следует, что ранняя диагностика при остеоартрите ТБС может позволить принять своевременные меры лечения и профилактики прогрессирования этого заболевания [13].

Достаточно информативным методом выявления патологии ТБС является УЗИ-диагностика, поскольку включает как качественную, так и количественную характеристики оцениваемых структур ТБС. Он неинвазивен и достаточно экономичен. Использование данного метода позволяет диагностировать признаки коксартроза на самых ранних стадиях, когда еще не проявились клинические симптомы (утончение гиалинового хряща, утолщение синовиальной оболочки, деструктивные изменения субхондральной пластинки). УЗИ позволяет детально рассмотреть структуру синовиальной среды сустава, субхондральной пластинки головки в режиме реального времени.

Т.И. Менщикова и соавт. [50] описали результаты УЗИ ТБС у пациентов с коксартрозом и выявили эхопризнаки каждой стадии патологического процесса. По рентгенологическим данным признаки первичного и вторичного коксартроза идентичны. Авторы наблюдали очаги склероза и кистовидную перестройку в субхондральной

зоне, нарушение конгруэнтности суставных поверхностей, изменение сферической формы головки бедренной кости на грибовидную, сужение суставной щели. УЗИ измененного ТБС позволяет визуализировать выраженные деструктивные изменения: гиалиновый хрящ практически отсутствует, суставная щель сужена неравномерно, четкая фрагментация субхондральной пластинки, где между гиперэхогенными фрагментами визуализируются гипоэхогенные кисты неправильной формы; в области фиброзной и синовиальной оболочек вдоль шейки бедренной кости определялись гипоэхогенные кисты различного размера; сохраняющиеся эхопризнаки синовита, сопровождающиеся неоднородностью утолщенных фиброзной и синовиальной оболочек. При вторичном коксартрозе головка бедренной кости представлена в виде фрагментов размерами от 3,6 до 11,0 мм. Таким образом [13, 50], применение УЗИ-диагностики с целью детализированной оценки структурного состояния ТБС позволяет выявить начальные признаки коксартроза, а также II и III стадии заболевания.

Проведенные Т.И. Менщиковой и соавт. [50] исследования внутрисуставных структур и патологических образований позволили сформировать критерии оценки I–III стадии идиопатического коксартроза по данным УЗИ. В процессе прогрессирования стадий данного заболевания возможно проследить динамику формирующихся дистрофических изменений.

Основными диагностическими признаками при посттравматическом артрозе ТБС с переломом вертлужной впадины можно назвать неровный контур вертлужной впадины либо наличие дефекта, выраженные деструктивные очаги субхондральной пластинки головки бедренной кости, нарушение конгруэнтности суставных поверхностей. Капсула ТБС в посттравматическом периоде уплощается, что тоже ведет к развитию коксартроза. Главными критериями при УЗИ посттравматического и идиопатического коксартрозов I–III стадий являются глубина УЗИ, конгруэнтность сустава, правильная округлая форма головки, наличие синовиальной жидкости и ее качество, однородность структуры суставных поверхностей головки и вертлужной впадины, сохранение целостности контуров шейки бедра [50]. И.Н. Менщиков и соавт. [51], выполнив комплексный анализ морфофункционального состояния нижних конечностей у 25 пациентов с идиопатическим коксартрозом III стадии, установили, что на обеих ногах значительно снижается функция мышц коленного и тазобедренного суставов, развивается асимметрия временных и силовых параметров цикла шага.

Хотя атрофия мышц и увеличение доли жировой массы является следствием нормального старения, с помощью рентгенографических исследований обнаружена потеря мышечной массы при остеоартрите ТБС и коленного сустава. Доступны ограниченные данные об изменениях состава конечностей, полученные с помощью биоимпедансного анализа – контактного способа измерения электрической проводимости биологических тканей, который позволяет оценить широкий спектр морфофизиологических параметров организма, таких как компонентный состав тела человека, соотношение жировой, клеточной и скелетно-мышечной массы, объем воды и распределение ее по организму [52]. Применение биоимпедансного анализа у пациентов с изолированным односторонним остеоартритом ТБС в пораженной конечности удалось зарегистрировать уменьшение «тощей» массы конечности, жировой массы, объема внутриклеточной воды и общей воды конечности, фазового угла. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше определить, когда развиваются эти отклонения, как они прогрессируют с течением времени, а также как влияют целенаправленные вмешательства на обращение этих изменений вспять [53].

Заключение

Остеоартрит ТБС является одной из главных проблем современной ортопедии и травматологии. Коксартроз как патология распространяется все больше и больше, и для того, чтобы сдерживать его в определенных рамках, необходим комплексный подход к исследованию, диагностике, профилактике и лечению, поиску новых направлений в решении существующих проблем. В представленном научном обзоре нами суммированы знания врачей и ученых о данном заболевании и выделены его основные предикторы: этиопатогенетические (фемороацетабулярный конфликт, в особенности его CAM-тип, уплощение или выпуклость шейки бедренной кости), негенетические (снижение содержания половых гормонов у женщин, пороки развития костно-суставной системы, избыточная масса тела и роль адипокинов), генетические (повышение экспрессии генов, участвующих в метаболических процессах соединительной ткани при коксартрозе – *DIO1*, *ESR1*, *ESR2*, *FGFR1*, *NAA20*, *PDGFA*, *PDGFB*), химические (в плазме крови – снижение концентрации железа, повышение содержания кальция и цинка, в синовиальной жидкости – увеличение концентрации железа, уменьшение уровня кальция и цинка).

Список литературы

1. Потемкина С.В., Поворинский А.А., Владимирова О.Н., Стадникова Г.Б., Громакова С.В. Инвалидность вследствие патологии костно-мышечной системы и соединительной ткани в Санкт-Петербурге в динамике. *Вестн. ВРОСЭРРИ.* 2020;(2):55–63. doi: 10.17238/issn1999-2351.2020.2.55-63

2. Родионова Л.В., Леонова С.Н., Самойлова Л.Г., Невежина А.В. Профиль и сопряженность экспрессии генов в образцах синовиальной оболочки тазобедренного сустава у пациентов с коксартрозом III стадии. *Сиб. мед. ж. (Иркутск)* 2018;155(4):33–35.

3. Thomas G.E., Palmer A.J., Batra R.N., Kiran A., Hart D., Spector T., Javaid M.K., Judge A., Murray D.W., Carr A.J., Arden N.K., Glyn-Jones S. Subclinical deformities of the hip are significant predictors of radiographic osteoarthritis and joint replacement in women. A 20-year longitudinal cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(10):1504–1510. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.038

4. Журко П.Т., Коктыш И.В., Смолякова Р.М. МикроРНК let-7e и miR-140 как биомаркеры деформирующих заболеваний суставов. *Сахаровские чтения 2021 года: экологические проблемы XXI века:* сб. тр. конф., Минск, 20–21 мая 2021. Минск, 2021. С. 55–58. doi: 10/46646/SAKH-2021-2-55-58

5. Самусенко А.Г., Запарий Н.С., Соловьев В.С. Динамика первичной инвалидности взрослого населения вследствие коксартроза за 2014–2020 гг. *Инновационные принципы совершенствования системы медико-социальной экспертизы: современное состояние и перспективы развития:* сб. тр. конф., Москва, 2–3 декабря 2021. М., 2021. С. 60–68.

6. Klein J.C., Keith A., Rice S.J., Shepherd C., Agarwal V., Loughlin J., Shendure J. Functional testing of thousands of osteoarthritis-associated variants for regulatory activity. *Nat. Commun.* 2019;10(1):24–34. doi: 10.1038/s41467-019-10439-y

7. Димов И.Д., Прокопенко И.Н., Зайцева А.В. Причины развития и патогенез коксартроза. *Forcipe.* 2019;2(S1):941.

8. Муханов А.А., Корягин В.С., Крахотин И.В. Коксартроз среди населения Пермского края. Основные причины развития коксартроза среди работоспособного населения. Коксартроз в структуре заболеваний. *Мол. ученый.* 2020; (42):76–78.

9. Корьяк В.А., Ботвинкин А.Д., Сороковиков В.А. Эпидемиологическая оценка распространенности коксартрозов по отчетам медицинских организаций. *Acta Biomed. Sci.* 2022;7(2):282–291. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.28

10. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006;20(1):3–25. doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007

11. Иванов В.А., Ветров А.О. Коксартроз: причины возникновения, заболеваемость, возрастная и половая специфика. *Интегратив. тенденции в мед. и образ.* 2021;4:53–59.

12. Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479

13. Менщикова Т.И., Чегуров О.К., Менщиков И.Н. Использование метода УЗИ для оценки структурного состояния тазобедренного сустава у больных с различными стадиями коксартроза. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2017;(1-1):42–46.

14. Серикова-Есенгельдина Д.С., Горемыкина М.В., Глушкова Н.Е. Эпидемиологические аспекты остеоартроза и тотального эндопротезирования. *Science and Healthcare*. 2019;21(5):5–10.

15. Migliorini F., Maffulli N., Pintore A., Ernst J., Eschweiler J., Hildebrand F., Betsch M. Osteoarthritis risks and sports: an evidence-based systematic review. *Sports Med. Arthrosc. Rev*. 2022;30(3):118–140. doi: 10.1097/JSA.0000000000000351

16. Сертакова А.В., Зверева К.П., Зоткин В.В., Рубашкин С.А., Анисимов Д.И. Проблема остеоартроза (ОА) коленного сустава у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: вопросы этиологии и патогенеза. *Гений ортопедии.* 2020;26(1):129–136. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-1-129-136

17. Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф., Арсентьева М.Л. Адаптационные возможности иммунной системы у пациентов с коксартрозом после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2019;(8):54–59. doi: 10.17513/mjpfi.12825

18. Королько А.С., Сущевич В.В., Евко Я.И., Кезля О.П. Популяционная характеристика пациентов с коксартрозом. *Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук.* 2019;16(2):156–165. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-156-165

19. Berenbaum F., Wallace I.J., Lieberman D.E., Felson D.T. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14(11):674–681. doi: 10.1038/s41584-018-0073-x

20. Yasuda T., Matsunaga K., Hashimura T., Tsukamoto Y., Sueyoshi T., Ota S., Fujita S., Onishi E. Characterization of rapidly progressive osteoarthritis of the hip in its early stage. *Eur. J. Rheumatol.* 2020;7(3):130–134. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.19159

21. Мигалкин Н.С., Филимонова Г.Н., Кирсанова А.Ю., Шутов Р.Б. Гистологические изменения параартикулярного мышечного футляра пациентов

с деформирующим коксартрозом в стадии необходимого эндопротезирования. *Междунар. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2018;(11-2):295–299.

22. Дмитриева Л.А., Пивоваров Ю.И., Лебедев В.Ф. Изменение характера связи между иммунологическими факторами у пациентов с коксартрозом до и после эндопротезирования. *Рос. иммунол. ж.* 2019;13(4):1457–1459.

23. Менщикова Т.И., Матвеева Е.Л., Лунева С.Н., Менщиков И.Н., Спиркина Е.С. Структурное состояние синовиальной среды сустава у больных с коксартрозом III стадии. *Рос. мед.-биол. вестн*. 2019;27(3):305–314. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019273305-314

24. Косинская Н.С., Рохлин Д.Г. Рабочая классификация и общая характеристика поражений костносуставного аппарата. Л.: Медгиз, 1961. 56 с.

25. Иванов В.А., Никитин Н.А., Ахмедов А.Г. Коксартроз тазобедренного сустава. клинический случай коксартроза 3 степени. *Интегратив. тенденции в мед. и образ.* 2021;(4):81–88.

26. Zapata-Linares N., Eymard F., Berenbaum F., Houard X. Role of adipose tissues in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33(1):84–93. doi: 10.1097/BOR.0000000000000763

27. Xie C., Chen Q. Adipokines: New therapeutic target for osteoarthritis? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019;21(12):71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z

28. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleč Ž., Hudetz D., Rod E., Čukelj F., Vrdoljak T., Vidović D., … Primorac D. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):30–33. doi: 10.3390/ijms22179208

29. Nelson A.E., Stiller J.L., Shi X.A., Leyland K.M., Renner J.B., Schwartz T.A., Arden N.K., Jordan J.M. Measures of hip morphology are related to development of worsening radiographic hip osteoarthritis over 6 to 13-year follow-up: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(3):443–50. doi: 10.1016/j.joca.2015.10.007

30. Ahedi H., Winzenberg T., Bierma-Zeinstra S., Blizzard L., van Middelkoop M., Agricola R., Waarsing J.H., Cicuttini F., Jones G. A prospective cohort study on cam morphology and its role in progression of osteoarthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2022;25(5):601–612. doi: 10.1111/1756-185X.14313

31. Коктыш И.В., Башура А.М., Коктыш В.Т., Венская Е.И., Скоробогатова А.С. Исследование элементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартрите. *Ж. Белорус. гос. ун-та. Экол.* 2020;(4):52–58. doi: 10.46646/2521-683X/2020-4-52-58

32. Пархоменко И.Н., Власукова Л.А., Комаров Ф.Ф., Камышан А.С., Урьев Г.А., Мурзич А.Э., Немкаева Р.Р. Структурные особенности костной ткани при коксартрозе, выявленные методом спектроскопии комбинационного рассеяния света. *Докл. НАН Беларуси.* 2018;62(1):24–32. doi: 10.29235/1561-8323-2018-62-1-24-32

33. Kim M., Rubab A., Chan W.C.W., Chan D. Osteoarthritis year in review 2022: Genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;31(7):865–875. doi: 10.1016/j.joca.2023.03.003

34. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I., Steinberg J., Hartwig F.P., Southam L., Hackinger S., Boer C.G., Styrkarsdottir U., Gilly A., … Zeggini E. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat. Genet*. 2018;50(4):549–558. doi: 10.1038/s41588-018-0079-y

35. Мироманов А.М., Забелло Т.В., Мироманова Н.А., Страмбовская Н.Н. Способ прогнозирования развития идиопатического коксартроза. Пат. 2646456 РФ; опубл. 05.03.2018.

36. Parker E., Hofer I.M.J., Rice S.J., Earl L., Anjum S.A., Deehan D.J., Loughlin J. Multi-tissue epigenetic and gene expression analysis combined with epigenome modulation identifies rwdd2b as a target of osteoarthritis susceptibility. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):100–109. doi: 10.1002/art.41473

37. Коктыш И.В., Башура А.М., Коктыш В.Т. Исследование нарушения микроэлементного состава при деформирующих заболеваниях суставов. *Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии:* сб. тр. конф., Гродно, 24 мая 2019. Гродно, 2019. С. 129–134.

38. Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Демин Н.В., Лила А.М., Насонов Е.Л. Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов. *Терапевт. арх.* 2019;91(5):61–67. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000194

39. Лобанов М.Н., Григоричева Л.Г. Минеральная плотность костной ткани в зависимости от индекса массы тела у пожилых пациентов с остеоартрозом коленных суставов. *Луч. диагност. и терапия.* 2017;3(8):59.

40. Ихалайнен Е.С., Гайворонский И.В., Хоминец В.В., Семенов А.А., Фандеева О.М. Сравнительная характеристика химического состава костной ткани мыщелков бедренной кости в норме и при деформирующем артрозе. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2018;(2):177–181. doi: 10.17816/brmma12318

41. Башура А.М., Коктыш И.В., Коктыш В.Т. Содержание остеоассоциированных микроэлементов в синовиальной жидкости при деформирующих заболеваниях суставов. *Здоровье и окружающая среда:* сб. тр. конф., Минск, 19–20 ноября 2020. Минск: БГУ, 2021. 52–53.

42. Башура А.М., Коктыш И.В., Коктыш В.Т. Микроэлементозы при остеоартритах в условиях высокой антропогенной нагрузки. *Сахаровские чтения 2021 года: экологические проблемы XXI*

века: сб. тр. конф., Минск, 20–21 мая 2021. Минск, 2021. С. 13–16. doi: 10.46646/SAKH-2021-2-13-16

43. Аверкиева Ю.В., Григорьева И.И., Раскина Т.А. Минеральная плотность кости у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. *Соврем. ревматол.* 2020;14(1):62–66. doi: 10.14412/19967012-2020-1-62-66

44. Savchenko V., Maykova T., Afanasiev S., Moskalenko N., Kashuba V., Savlyuk S., Carp I.O.N., Afanasieva A. Disorders of the mineral exchange and metabolism of bone tissue as a pathogenetic basis of physical rehabilitation patients with coxarthrosis. *J. Physic. Educ. Sport.* 2020;20(1):447–451. doi: 10.7752/jpes.2020.s1065

45. Соколовский О.А., Урьев Г.А., Мурзич А.Э., Пархоменко И.Н., Власукова Л.А., Камышан А.С., Комаров Ф.Ф. Исследование минерального профиля тканей производной эпидермиса и костной структуры при коксартрозе и асептическом некрозе головки бедра. *Физико-химическая биология как основа современной медицины:* сб. тр. конф., Минск, 29 мая 2020 г. Минск: БГУ, 2020. С. 168–169.

46. Hu L., Zhang X., Kourkoumelis N., Shang X. The mysteries of rapidly destructive arthrosis of the hip joint: a systemic literature review. *Ann. Palliat. Med*. 2020;9(3):1220–1229. doi: 10.21037/apm.2020.03.17

47. Yasuda T., Matsunaga K., Hashimura T., Tsukamoto Y., Sueyoshi T., Ota S., Fujita S., Onishi E. Bone turnover markers in the early stage of rapidly progressive osteoarthritis of the hip. *Eur. J. Rheumatol.* 2021;8(2):57–61. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20046

48. Луцишин В.Г., Калашников А.В., Майко В.М., Майко Е.В. Определение патогномоничных признакокомплексов при клиническом и МРТ-обследовании внутрисуставных мягкотканных повреждений при посттравматическом коксартрозе. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2018;8(1):37–43. doi: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130697

49. Прокопенко И.Н., Димов И.Д., Зайцева А.В. Диагностика коксартроза. *Forcipe*. 2019;2(S1):952.

50. Менщикова Т.И., Менщиков И.Н., Мальцева Л.В., Чегуров О.К. Ультразвуковые критерии диагностики различных стадий первичного и вторичного коксартроза. *Рос. электрон. ж. луч. диагност.* 2019;9(1):75–88. doi: 10.21569/222274152019917588

51. Менщиков И.Н., Долганова Т.И., Менщикова Т.И., Долганов Д.В., Чегуров О.К., Мальцева Л.В. Оценка морфофункционального состояния нижних конечностей у больных с идиопатическим коксартрозом III стадии. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2018;(6):30.

52. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский И.Н., Ничипорук Н.Г. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы). *Вестн. СПбГУ. Мед.* 2017;12(4):365–384. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.406

53. DeMik D.E., Marinier M.C., Gulbrandsen T.R., Glass N.A., Elkins J.M. Does isolated unilateral hip or knee osteoarthritis lead to adverse changes in extremity composition? *Iowa Orthop. J.* 2022;42(1):163–167.

References

1. Potemkina S.V., Povorinskii A.A., Vladimirova O.N., Stadnikova G.B., Gromakova S.V. Dynamics of disability due to pathology of the musculoskeletal system and connective tissue in St. Petersburg. *Vestnik Vserossiyskogo obshchestva spetsialistov po mediko-sotsial'noy ekspertize, reabilitatsii i reabilitatsionnoy industrii = Bulletin of the All-Russian Society of Specialists in Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry.* 2020;(2):55–63. [In Russian]. doi: 10.17238/issn1999-2351.2020.2.55-63

2. Rodionova L.V., Leonova S.N., Samoilova L.G., Nevezhina A.V. Profile and association of gene expression in the samples of the hip joint synovial membrane in patients with coxarthrosis stage III–IV. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2018;155(4):33–35. [In Russian].

3. Thomas G.E., Palmer A.J., Batra R.N., Kiran A., Hart D., Spector T., Javaid M.K., Judge A., Murray D.W., Carr A.J., Arden N.K., Glyn-Jones S. Subclinical deformities of the hip are significant predictors of radiographic osteoarthritis and joint replacement in women. A 20-year longitudinal cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(10):1504–1510. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.038

4. Zhurko P.T., Koktysh I.V., Smolyakova R.M. let-7e and miR-140 microRNAs as biomarkers of deforming joint diseases. *Sakharov Readings of 2021: environmental problems of the XXI century*: proc. conf., Minsk, May 20–21, 2021. Minsk, 2021. P. 55–58. [In Russian]. doi: 10/46646/SAKH-2021-2-55-58

5. Samusenko A.G., Zaparii N.S., Solov'ev V.S. Dynamics of primary disability of the adult population due to coxarthrosis in 2014-2020. *Innovative principles of improving the system of medical and social expertise: current state and development prospects*: proc. conf., Moscow, December 2–3, 2021. Moscow, 2021. P. 60–68. [In Russian].

6. Klein J.C., Keith A., Rice S.J., Shepherd C., Agarwal V., Loughlin J., Shendure J. Functional testing of thousands of osteoarthritis-associated variants for regulatory activity. *Nat. Commun.* 2019;10(1):24–34. doi: 10.1038/s41467-019-10439-y

7. Dimov I.D., Prokopenko I.N., Zaitseva A.V. Causes and pathogenesis of coxarthrosis. *Forcipe.* 2019;2(S1):941. [In Russian].

8. Mukhanov A.A., Koryagin V.S., Krakhotin I.V. Coxarthrosis among the population of the Perm region. The main causes of coxarthrosis among the able-bodied population. Coxarthrosis in the structure of diseases.

Molodoy uchenyy = Young Scientist. 2020; (42):76–78. [In Russian].

9. Kor'yak V.A., Botvinkin A.D., Sorokovikov V.A. Epidemiological assessment of the prevalence of coxarthrosis according to reports from medical organizations. *Acta Biomed. Sci.* 2022;7(2):282–291. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.28

10. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006;20(1):3–25. doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007

11. Ivanov V.A., Vetrov A.O. Coxarthrosis: causes of occurrence, incidence, age and gender specifications. *Integrativnyye tendentsii v meditsine i obrazovanii = Integrative Trends in Medicine and Education.* 2021;(4):53–59. [In Russian].

12. Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479

13. Menshchikova T.I., Chegurov O.K., Menshchikov I.N. The use of ultrasound to assess the structural condition of the hip joint in patients with various stages of coxarthrosis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research* 2017;(1-1):42–46. [In Russian].

14. Serikova-Esengeldina D.S., Goremykina M.V., Glushkova N.E. Epidemiological aspects of osteoarthritis and total arthroplasty. *Science and Healthcare*. 2019;21(5):5–10. [In Russian].

15. Migliorini F., Maffulli N., Pintore A., Ernst J., Eschweiler J., Hildebrand F., Betsch M. Osteoarthritis risks and sports: an evidence-based systematic review. *Sports Med. Arthrosc. Rev*. 2022;30(3):118–140. doi: 10.1097/JSA.0000000000000351

16. Sertakova A.V., Zvereva K.P., Zotkin V.V., Rubashkin S.A., Anisimov D.I. Knee osteoarthritis in obese and overweight patients: etiology and pathogenesis (literature review). *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics.* 2020;26(1):129–136. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-1-129-136

17. Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Lebedev V.F., Arsent'eva M.L. Adaptive capabilities of the immune system in patients with coxarthrosis after hip replacement. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2019;(8):54–59. [In Russian]. doi: 10.17513/mjpfi.12825

18. Korol'ko A.S., Sushchevich V.V., Evko Ya.I., Kezlya O.P. Population characteristics of patients with coxarthrosis. *Vesci Nacyanal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Series*. 2019;16(2):156–165. [In Russian]. doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-2-156-165

19. Berenbaum F., Wallace I.J., Lieberman D.E., Felson D.T. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14(11):674–681. doi: 10.1038/s41584-018-0073-x

20. Yasuda T., Matsunaga K., Hashimura T., Tsukamoto Y., Sueyoshi T., Ota S., Fujita S., Onishi E. Characterization of rapidly progressive osteoarthritis of the hip in its early stage. *Eur. J. Rheumatol.* 2020;7(3):130–134. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.19159

21. Migalkin N.S., Filimonova G.N., Kirsanova A.Yu., Shutov R.B. Histological changes in the paraarticular muscle envelope of patients with deforming coxarthrosis at the stage of required arthroplasty. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2018;(11-2):295–299. [In Russian].

22. Dmitrieva L.A., Pivovarov Yu.I., Lebedev V.F. Changes in the interrelations between immunological factors in patients with coxarthrosis before and after endoprotesis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2019;13(4):1457–1459. [In Russian].

23. Menshchikova T.I., Matveeva E.L., Luneva S.N., Menshchikov I.N., Spirkina E.S. The structural state of the synovial environment of the joint in patients with stage III coxarthrosis. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2019;27(3):305–314. [In Russian]. doi: 10.23888/PAVLOVJ2019273305-314

24. Kosinskaya N.S., Rokhlin D.G. Working classification and general characteristics of lesions of the osteoarticular apparatus. Leningrad: Medgiz, 1961. 56 p. [In Russian].

25. Ivanov V.A., Nikitin N.A., Akhmedov A.G. Coxarthrosis of the hip joint. Clinical case of coxarthrosis of the 3rd degree. *Integrativnyye tendentsii v meditsine i obrazovanii = Integrative Trends in Medicine and Education.* 2021;(4):81–88. [In Russian].

26. Zapata-Linares N., Eymard F., Berenbaum F., Houard X. Role of adipose tissues in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33(1):84–93. doi: 10.1097/BOR.0000000000000763

27. Xie C., Chen Q. Adipokines: New therapeutic target for osteoarthritis? *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019;21(12):71. doi: 10.1007/s11926-019-0868-z

28. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleč Ž., Hudetz D., Rod E., Čukelj F., Vrdoljak T., Vidović D., … Primorac D. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):30–33. doi: 10.3390/ijms22179208

29. Nelson A.E., Stiller J.L., Shi X.A., Leyland K.M., Renner J.B., Schwartz T.A., Arden N.K., Jordan J.M. Measures of hip morphology are related to development of worsening radiographic hip osteoarthritis over 6 to 13-year follow-up: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(3):443–50. doi: 10.1016/j.joca.2015.10.007

30. Ahedi H., Winzenberg T., Bierma-Zeinstra S., Blizzard L., van Middelkoop M., Agricola R., Waars-

ing J.H., Cicuttini F., Jones G. A prospective cohort study on cam morphology and its role in progression of osteoarthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2022;25(5):601–612. doi: 10.1111/1756-185X.14313

31. Koktysh I.V., Bashura A.M., Koktysh V.T., Venskaya E.I., Skorobogatova A.S. Microelement composition investigation in peripheral blood and synovial fluid in osteoarthritis. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya = Journal of the Belarusian State University. Ecology*. 2020;(4):52–58. [In Russian]. doi: 10.46646/2521-683X/2020-4-52-58

32. Parkhomenko I.N., Vlasukova L.A., Komarov F.F., Kamyshan A.S., Ur'ev G.A., Murzich A.E., Nemkaeva R.R. Raman spectroscopy study of the bone tissue with coxarthrosis. *Doklady Natsional'noy akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus.* 2018;62(1):24–32. [In Russian]. doi: 10.29235/1561-8323-2018-62-1-24-32

33. Kim M., Rubab A., Chan W.C.W., Chan D. Osteoarthritis year in review 2022: Genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;31(7):865–875. doi: 10.1016/j.joca.2023.03.003

34. Zengini E., Hatzikotoulas K., Tachmazidou I., Steinberg J., Hartwig F.P., Southam L., Hackinger S., Boer C.G., Styrkarsdottir U., Gilly A., … Zeggini E. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat. Genet*. 2018;50(4):549–558. doi: 10.1038/s41588-018-0079-y

35. Miromanov A.M., Zabello T.V., Miromanova N.A., Strambovskaya N.N. A method for predicting the development of idiopathic coxarthrosis. Patent 2646456 RF; published 05.03.2018. [In Russian].

36. Parker E., Hofer I.M.J., Rice S.J., Earl L., Anjum S.A., Deehan D.J., Loughlin J. Multi-tissue epigenetic and gene expression analysis combined with epigenome modulation identifies rwdd2b as a target of osteoarthritis susceptibility. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):100–109. doi: 10.1002/art.41473

37. Koktysh I.V., Bashura A.M., Koktysh V.T. Investigation of microelement composition disorders in deforming joint diseases. *Current Issues of Radiation and Environmental Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy*: proc. conf., Grodno, May 24, 2019. Grodno, 2019. 129–134. [In Russian].

38. Kashevarova N.G., Taskina E.A., Alekseeva L.I., Demin N.V., Lila A.M., Nasonov E.L.Changes in bone mineral density during the progression of osteoarthritis of the knee joints. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(5):61–67. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000194

39. Lobanov M.N., Grigoricheva L.G. Bone mineral density depending on the body mass index at elderly patients with the osteoarthrosis of knee joints. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2017;3(8):59. [In Russian].

40. Ikhalainen E.S., Gaivoronskii I.V., Khominets V.V., Semenov A.A., Fandeeva O.M. Comparative chemical composition analysis of femoral condyles bone tissue in health and in deforming arthrosis. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2018;(2):177–181. [In Russian]. doi: 10.17816/brmma12318

41. Bashura A.M., Koktysh I.V., Koktysh V.T. The content of osteoassociated trace elements in synovial fluid in deforming joint diseases. *Health and Environment Wednesday*: proc. conf., Minsk, November 19–20, 2020. Minsk: BSU, 2021. P. 52–53. [In Russian].

42. Bashura A.M., Koktysh I.V., Koktysh V.T. Microelementosis in osteoarthritis under conditions of high anthropogenic load. *Sakharov Readings of 2021: environmental problems of the XXI century:* proc. conf., Minsk, July 20–21, 2021. Minsk, 2021. P. 13–16. [In Russian]. doi: 10.46646/SAKH-2021-2-13-16

43. Averkieva Yu.V., Grigor'eva I.I., Raskina T.A. Bone mineral density in elderly and senile women with osteoarthritis of the knee and hip osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):62–66. [In Russian]. doi: 10.14412/19967012-2020-1-62-66

44. Savchenko V., Maykova T., Afanasiev S., Moskalenko N., Kashuba V., Savlyuk S., Carp I.O.N., Afanasieva A. Disorders of the mineral exchange and metabolism of bone tissue as a pathogenetic basis of physical rehabilitation patients with coxartarosis. *J. Physic. Educ. Sport.* 2020;20(1):447–451. doi: 10.7752/jpes.2020.s1065

45. Sokolovskii O.A., Ur'ev G.A., Murzich A.E., Parkhomenko I.N., Vlasukova L.A., Kamyshan A.S., Komarov F.F. Investigation of the mineral profile of epidermal derivative tissues and bone structure in coxarthrosis and aseptic necrosis of the femoral head. *Physico-chemical biology as the basis of modern medicine:* proc. conf., Minsk, May 29, 2020. Minsk: BSU, 2020. P. 168–169. [In Russian].

46. Hu L., Zhang X., Kourkoumelis N., Shang X. The mysteries of rapidly destructive arthrosis of the hip joint: a systemic literature review. *Ann. Palliat. Med*. 2020;9(3):1220–1229. doi: 10.21037/apm.2020.03.17

47. Yasuda T., Matsunaga K., Hashimura T., Tsukamoto Y., Sueyoshi T., Ota S., Fujita S., Onishi E. Bone turnover markers in the early stage of rapidly progressive osteoarthritis of the hip. *Eur. J. Rheumatol*. 2021;8(2):57–61. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20046

48. Lutsishin V.G., Kalashnikov A.V., Maiko V.M., Maiko E.V. Determination of pathognomonic set of symptoms in clinicaland magnetic resonance examination of intraarticular soft tissue damages in posttraumatic coxarthrosis. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik. = Pain. Joints. Spine.* 2018;8(1):37–43. [In Russian]. doi: 10.22141/2224-1507.8.1.2018.130697

49. Prokopenko I.N., Dimov I.D., Zaitseva A.V. Diagnosis of coxarthrosis. *Forcipe.* 2019;2(S1):952. [In Russian].

50. Menshchikova T.I., Menshchikov I.N., Mal'tseva L.V., Chegurov O.K. Specific characteristics of ultrasound diagnosing of primary and secondary coxarthrosis. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology.* 2019;9(1):75–88. [In Russian]. doi: 10.21569/222274152019917588

51. Menshchikov I.N., Dolganova T.I., Menshchikova T.I., Dolganov D.V., Chegurov O.K., Mal'tseva L.V. Evaluation of the morpho-functional state of lower extremities in patients with idiopatic coxartrosis of III stage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2018;(6):30. [In Russian].

52. Gaivoronskii I.V., Nichiporuk G.I., Gaivoronskii I.N., Nichiporuk N.G. Bioimpedance measurement as a method for assessing the component composition of the human body (literature review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Bulletin of Saint-Petersburg University. Medicine.* 2017;12(4):365–384. [In Russian]. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.406

53. DeMik D.E., Marinier M.C., Gulbrandsen T.R., Glass N.A., Elkins J.M. Does isolated unilateral hip or knee osteoarthritis lead to adverse changes in extremity composition? *Iowa Orthop. J.* 2022;42(1):163–167.

Сведения об авторах:

Белова Ольга Анатольевна, ORCID: 0000-0001-5285-0216, e-mail: ulyabelova@mail.ru
Ашихмина Юлия Николаевна, ORCID: 0009-0001-3818-0153, e-mail: funny.man385@list.ru
Белов Александр Николаевич, ORCID: 0009-0003-2209-4212, e-mail: orthopaed-belov@yandex.ru
Брехова Елизавета Александровна, ORCID: 0009-0000-5906-1316, e-mail: Belova.liza68@gmail.com
Томаев Юрий Олегович, ORCID: 0009-0008-8932-6854, e-mail: tom_tim_2000@mail.ru
Медведева Надежда Николаевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Belova, ORCID: 0000-0001-5285-0216, e-mail: ulyabelova@mail.r
Yulia N. Ashikhmina, ORCID: 0009-0001-3818-0153, e-mail: funny.man385@list.ru
Alexander N. Belov, ORCID: 0009-0003-2209-4212, e-mail: orthopaed-belov@yandex.ru
Elizaveta A. Brekhova, ORCID: 0009-0000-5906-1316, e-mail: Belova.liza68@gmail.com
Yuri O. Tomaev, ORCID: 0009-0008-8932-6854, e-mail: tom_tim_2000@mail.ru
Nadezhda N. Medvedeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7757-6628, e-mail: medvenad@mail.ru

Поступила в редакцию 02.05.2025
После доработки 21.05.2025
После повторной доработки 05.08.2025
Принята к публикации 06.08.2025

Received 02.05.2025
Revision received 21.05.2025
Second revision received 05.08.2025
Accepted 06.08.2025

УДК 616.216.1.2.3-073.756.8-072.1 DOI: 10.18699/SSMJ20250505
Обзор литературы / Review article

Околоназальные пазухи и полость носа по данным компьютерной томографии в зависимости от формы черепа, пола и возраста

Т.А. Гридина, С.Н. Деревцова, А.А. Романенко

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Настоящий обзор литературы посвящен изучению размеров околоназальных синусов и полости носа, определенных с помощью компьютерной томографии, в зависимости от формы черепа (мезокефалы, долихокефалы, брахикефалы), пола и возраста. Основные краниотипы – мезокефалия, долихокефалия и брахикефалия – формируют морфологические особенности черепа, которые непосредственно отражаются на анатомии носовой полости и синусов. Изучение морфометрических характеристик околоносовых пазух (верхнечелюстных пазух, лобных, решетчатых, клиновидных пазух) и полости носа (длина полости носа, ширина, высота хоан, длина и ширина средней и нижней носовых раковин) в зависимости от краниотипа, половой принадлежности и возраста является важным направлением современной анатомии, антропологии и клинической морфологии. Одним из ключевых аспектов этих исследований служит выявление анатомических размеров полости носа, придаточных синусов носа и корреляции этих параметров между собой в зависимости от индивидуальных антропометрических характеристик. Рассматриваются анатомические и физиологические особенности синусов, их взаимосвязь с морфологией черепа, а также половые и возрастные различия. Проанализированы современные исследования с целью выявления пробелов в изучении анатомических вариаций околоносовых пазух и полости носа с учетом краниотипа, пола и возраста, что может позволить значительно расширить представления об их морфологической изменчивости. Рассмотрены визуализационные технологии – один из наиболее информативных инструментов для изучения морфологии околоносовых пазух.

Ключевые слова: околоносовые синусы, полость носа, мезокефалы, долихокефалы, брахикефалы, компьютерная томография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Гридина Т.А., e-mail: t.gridina@mail.ru
Для цитирования. Гридина Т.А., Деревцова С.Н., Романенко А.А. Околоназальные пазухи и полость носа по данным компьютерной томографии в зависимости от формы черепа, пола и возраста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):53–64. doi: 10.18699/SSMJ20250505

Paranasal sinus and nasal cavity dimensions determined by computed tomography in relation to skull shape, sex and age

T.A. Gridina, S.N. Derevtsova, A.A. Romanenko

Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

Abstract

This literature review is devoted to the study of the sizes of the paranasal sinuses and nasal cavity, determined by computed tomography, depending on the shape of the skull (megacephalic, dolichocephalic, brachycephalic), gender and age. The main craniotypes – mesocephaly, dolichocephaly and brachycephaly – form the morphological features of the skull, which are directly reflected in the anatomy of the nasal cavity and sinuses. The study of the morphometric characteristics of the paranasal sinuses (maxillary sinuses, frontal, latticed, sphenoid sinuses) and the nasal cavity (length

of the nasal cavity, width, height of the choana, length and width of the middle and lower nasal concha) depending on craniotype, gender and age is an important area of modern anatomy, anthropology and clinical morphology. One of the key aspects of these studies is the identification of the anatomical dimensions of the nasal cavity, the paranasal sinuses of the nose and the correlation of these parameters with each other depending on individual anthropometric characteristics. The anatomical and physiological features of the sinuses, their relationship with the morphology of the skull, as well as sex and age differences are considered. Modern investigations were analyzed to identify gaps in the study of anatomical variations of the paranasal sinuses and nasal cavity, taking into account craniotype, gender and age, which can significantly expand the understanding of their morphological variability. Visualization technologies are considered – one of the most informative tools for studying the morphology of the paranasal sinuses.

Key words: perinasal sinuses, nasal cavity, megacephalic, dolichocephalic, brachycephalic, computed tomography.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest
Correspondence author. Gridina T.A., e-mail: t.gridina@mail.ru
Citation. Gridina T.A., Derevtsova S.N., Romanenko A.A. Paranasal sinus and nasal cavity dimensions determined by computed tomography in relation to skull shape, sex and age. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):53–64. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250505

Изучение взаимосвязи размеров черепа и анатомических параметров околоносовых пазух представляет значительный интерес для анатомии, антропологии и морфологии. В последние годы накоплено множество данных, подтверждающих зависимость морфометрических характеристик придаточных пазух носа от общей формы и размеров черепа. Эти исследования основаны на применении современных методов визуализации, таких как конусно-лучевая компьютерная томография, а также на антропометрическом анализе краниальных структур, что позволяет выявить закономерности их вариабельности.

Анатомические особенности полости носа и околоносовых пазух в зависимости от формы черепа

Наиболее выраженные различия в строении околоносовых пазух связаны с краниотипическими вариациями. Основные краниотипы – мезокефалия, долихокефалия и брахикефалия – формируют морфологические особенности черепа, которые непосредственно отражаются на анатомии носовой полости и синусов [1–6]. Исследования последних лет подтверждают, что у мезокефалов отмечается тенденция к увеличению объема верхнечелюстных пазух, что связано с увеличенными размерами лицевого отдела черепа [7, 8]. Долихокефалия характеризуется удлиненной формой черепа, что проявляется увеличением продольного размера верхнечелюстных и лобных пазух, а также относительным уменьшением их ширины [9, 10]. Напротив, брахикефалия сопровождается обратными изменениями: пазухи имеют укороченную и более широкую форму, что соответствует общей конфигурации черепа данной группы [6, 11]. Различия в морфометрии носовой полости и околоносовых пазух также подтверждаются исследованиями ширины носового хода. В частности, у брахикефалов она значительно больше, чем у долихокефалов, что демонстрирует влияние краниотипа на размеры воздухоносных пространств [3, 12, 13].

Расположение внутренних структур носа коррелирует с анатомией черепа. Средние носовые раковины у людей с лепторинным черепом имеют удлиненную форму и расположены соответственно дну носовой полости. У людей с платиринным размером черепа верхний край носовой раковины находится более перпендикулярно относительно дна полости носа и их средняя носовая раковина короче, чем у людей с другой формой черепа. Подобные различия выделяют значительное морфометрическое разнообразие внутренних структур носа, зависящее от формы черепа [14, 15]. Ширина, длина и форма носовой раковины изменяются в зависимости от краниотипа. Лептокавитарная форма имеет высокую и широкую носовую полость с увеличенной шириной среднего носового хода и средней носовой раковины удлиненной формы. У людей с платикавитарной формой носа наблюдается более короткая носовая раковина, снижение высотных размеров в передней и задней части носовой полости и низкое расположение хоан [12, 16].

При различных краниотипах наблюдаются особенности параметров решетчатых пазух. Пневматизация решетчатого лабиринта выражена у черепов лептопрозопической формы, но не выявлено зависимости от формы носа. Мезопрозопическая и эйрипрозопическая формы черепа отличаются большей длиной, высотой и шириной решетчатого лабиринта (на 18–20 %) по сравнению с лептопрозопической формой. При мезокефальной форме черепа решетчатые пазухи на

10–12 % длиннее, чем при брахикефальной и долихокефальной [17]. В то же время есть данные, что структуры решетчатого лабиринта не коррелируют с формой лицевого черепа и размерами носовой полости, но связаны с мозговой формой черепа и краниотипом. Ширина, высота и длина решетчатых пазух изменяются в зависимости от формы черепа: при мезокефальной и долихокефальной формах они больше, чем при брахикефальной. А вот лицевой индекс не показал различий в анатомии решетчатого лабиринта у мезо-, лепто- и эйрипрозопической форм. Таким образом, влияния морфологических параметров полости черепа на структуры решетчатых пазух носа очень сложны и многофакторны. Пневматизация решетчатого лабиринта максимальна у черепов лептопрозопического типа и мало коррелирует с формой основания черепа и носа, что может свидетельствовать о независимых механизмах формирования этих анатомических структур [10].

Исследования подтверждают существование корреляционной связи между размерами хоан и морфометрическими параметрами решетчатого лабиринта. Так, увеличение ширины хоаны слева на 1 мм приводит к увеличению высоты решетчатого лабиринта слева на 0,5 мм, а увеличение ширины хоаны справа на 1 мм способствует росту высоты лабиринта справа в среднем на 0,4 мм. Это свидетельствует о наличии закономерностей в пропорциональных изменениях структур носовой полости, которые могут играть роль в функциональной организации воздухоносных путей [10].

Дополнительно выявлена зависимость морфометрических характеристик решетчатого лабиринта от размеров нижней носовой раковины. Авторы отмечают, что удлинение нижней носовой раковины слева на 1 мм приводит к увеличению высоты решетчатого лабиринта слева на 0,3 мм, а аналогичное изменение справа вызывает рост лабиринта на 0,3 мм. Также выявлена корреляция ширины лабиринта с длиной нижней носовой раковины: удлинение последней на 1 мм сопровождается увеличением ширины лабиринта слева и справа в среднем на 0,1 мм [10]. Полученные результаты подчеркивают значимость анатомической организации полости носа и околоносовых пазух в формировании индивидуальных размеров решетчатого лабиринта и имеют большое значение для клинической анатомии, так как позволяют более детально изучать особенности строения и вариабельность этих структур. Информация о морфометрических характеристиках решетчатого лабиринта может быть полезна при планировании хирургических вмешательств в данной области, а также при разработке диагностических подходов, направленных на выявление анатомических вариаций и их влияния на функциональное состояние носовой полости и околоносовых пазух [17, 18].

Форма и размеры лобной пазухи в значительной степени определяются размерами черепа. Морфологические особенности этой структуры зависят от соотношения лицевого и мозгового отделов черепа, а также от индивидуальных антропометрических параметров. У людей с узкими или средними лицами наблюдаются средние размеры ширины, высоты и глубины лобной пазухи, а при удлиненной и широкой форме черепа преобладают более укрупненные параметры [19–21]. Продольные и высотные размеры клиновидной пазухи не демонстрируют значимой корреляции с аналогичными показателями носовой полости, однако показана умеренная зависимость между рядом морфометрических параметров клиновидной пазухи и длиной средней носовой раковины, что позволяет предположить их возможное влияние на общий объем и форму пазухи [22–24]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения закономерностей взаимодействия морфометрических характеристик отдельных анатомических структур носовой полости и околоносовых пазух.

Вопрос о взаимосвязи между объемом полости носа и параметрами пазух остается предметом активного научного обсуждения, поскольку существующие исследования приводят к неоднозначным выводам. Часть авторов указывает на зависимость между этими параметрами, что подтверждает гипотезу о возможной адаптационной роли верхнечелюстных пазух в формировании формы и объема носовой полости [25–30]. С другой стороны, ряд исследований демонстрирует, что объем верхнечелюстных пазух преимущественно коррелирует с шириной внутреннего носа, но не с его продольными и высотными размерами. Это указывает на возможные вариации в механизмах формирования околоносовых пазух у различных групп пациентов и требует дальнейшего изучения с использованием современных методов морфометрического анализа [31, 32].

Анатомические особенности полости носа и пазух носа в зависимости от пола

Изучение морфометрических характеристик околоносовых пазух в зависимости от краниотипа и половой принадлежности является важным направлением современной анатомии, антропологии и клинической морфологии. Одним из ключевых аспектов этих исследований служит выявление степени асимметрии пазух и их зависимости от индивидуальных антропометрических характеристик. Современные морфометри-

ческие исследования показывают, что корреляция между высотой, глубиной и шириной верхнечелюстных пазух может значительно варьировать среди различных групп пациентов, указывая на высокий уровень индивидуальной изменчивости параметров этих анатомических структур [17, 33–35].

Асимметрия параназальных синусов является распространенной анатомической особенностью взрослого населения, что подтверждается множеством морфометрических исследований [35, 36]. Установлено, что между высотой, глубиной и шириной полостей пазух существует определенная корреляция, свидетельствующая о взаимосвязанном развитии данных структур. Морфологические параметры синусов подвержены индивидуальной вариабельности, при этом существенное влияние на их размеры оказывают половые различия. Так, у мужчин высота носовой полости, верхнечелюстные и лобные пазухи больше, чем у женщин [23, 37]. Интересно, что в ряде исследований зафиксирована тенденция к асимметрии верхнечелюстных пазух у женщин: левая пазуха больше правой [38, 39].

Половые различия в размерах околоносовых пазух требуют особого внимания в анатомических исследованиях, и это подтверждено рядом научных работ, выполненных с использованием компьютерной томографии. В среднем мужчины обладают большими объемами верхнечелюстных, лобных и клиновидной пазух по сравнению с женщинами [40, 41]. Эти различия могут быть обусловлены не только анатомическими и антропометрическими параметрами, но и особенностями формирования лицевого скелета на различных этапах онтогенеза. Установлено, что у мужчин максимальные значения объемов верхнечелюстных пазух наблюдаются в возрастной группе 60–74 лет, тогда как у женщин пик развития этих структур приходится на 18–44 года. У мужчин рост и развитие верхнечелюстной пазухи происходят более равномерно, в то время как у женщин наблюдаются периоды ускоренного роста и последующей стабилизации. Очевидно, что возрастные и половые морфологические различия объясняются комплексом факторов, включающим не только конституциональные особенности, но и влияние половых гормонов на рост и ремоделирование костной ткани [42].

Исследования П.И. Бровякова и соавт. показали, что средний поперечный размер верхнечелюстной пазухи у женщин меньше, чем аналогичный показатель у мужчин, на 2,4 мм, а глубина пазух – на 0,7 мм. При эйрипрозопической форме черепа поперечный размер верхнечелюстных пазух у женщин на 4 мм меньше, чем у мужчин, продольный размер синуса – на 3,2 мм, в то время как глубина пазухи – на 0,4 мм больше [8]. В мезопрозопической группе продольный размер верхнечелюстной пазухи у женщин меньше аналогичного показателя у мужчин в среднем на 3,4 мм, глубина пазухи и поперечный размер – на 3,2 мм. У представителей лептопрозопической формы черепа продольный размер пазухи у женщин меньше на 2,8 мм, поперечный – на 1,2 мм, в то время как глубина пазухи на 0,7 мм больше, чем у мужчин. Исследование В.В. Алексеевой и соавт. показало отсутствие значимых отличий между показателями верхнечелюстных синусов у женщин и мужчин и отличительных особенностей между противоположными сторонами. Несмотря на то, что авторы зафиксировали меньшие средние линейные размеры и объем верхнечелюстных пазух у женщин, эти различия не были статистически значимыми [11]. В исследовании А.С. Товмасян и соавт. установлено, что длина перегородки носа у мужчин на 7,2 % больше, чем у женщин, высота носовой полости на уровне переднего края носовых костей – на 1,3 мм, на уровне апертуры – на 2,4 мм, длина костного отдела дна полости носа – на 4,5 мм, максимальная длина перегородки носа – на 7,2 % [43].

Половые различия в строении полости носа и околоносовых пазух обусловлены как анатомическими, так и гормональными факторами. У мужчин наблюдается более утолщенная слизистая оболочка носовой полости, чем у женщин, что может быть связано с общими пропорциями тела и уровнем андрогенов [44–46]. У женщин носовые ходы ỳже, а объем верхнечелюстных пазух несколько меньше, что может снижать вероятность развития некоторых патологических процессов, но, с другой стороны, повышать риск функциональных нарушений, связанных с дыханием. Гендерный диморфизм околоносовых пазух проявляется в различиях не только их объемов, но и формы. В большинстве случаев у мужчин пазухи имеют более крупные размеры, что связано с общей пропорцией черепа и выраженной пневматизацией лицевого скелета. В то же время женские пазухи могут демонстрировать более сложное строение, что подтверждается результатами исследований с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии [29, 47]. Влияние половых гормонов, таких как эстрогены и прогестерон, на развитие костных структур и формирование пазух остается актуальной темой исследований, поскольку их колебания в различные периоды жизни могут оказывать значительное влияние на морфологию лицевого скелета [31, 32, 46, 48–50]. Полученные результаты подчеркивают необходимость учета возрастных и

половых особенностей в морфометрии околоносовых пазух, а также их возможное влияние на пространственные характеристики лицевого скелета.

Анатомические особенности полости носа и пазух носа в зависимости от возраста

Возрастные изменения околоносовых пазух представляют собой еще один важный аспект их морфологической вариабельности. У новорожденных эти структуры представлены небольшими углублениями в костной ткани и обладают минимальными объемами. В детском возрасте начинается активный рост пазух, который продолжается вплоть до подросткового периода и достигает максимальных значений к 15–20 годам. В дальнейшем размеры пазух стабилизируются, у пожилых людей наблюдается их постепенная редукция, связанная с перестройкой костной ткани и изменениями в слизистой оболочке [28, 51, 52].

Изучение возрастных изменений придаточных пазух представляет особый интерес в контексте взаимосвязи их морфологических характеристик с лицевым скелетом. В исследовании, проведенном С.А. Алиевой и соавт., показано, что верхнечелюстная пазуха претерпевает значительные изменения формы и размера в течение жизни, ее пропорции относительно лицевого скелета также трансформируются [41]. С.Л. Кабак и соавт. установили, что в старческом возрасте наблюдается значительное уменьшение высоты верхнечелюстных пазух по сравнению с первым периодом зрелости. Данный процесс сопровождается постепенным истончением верхней стенки и костной пластинки пазухи, что особенно выражено в старческом возрасте. В обоих возрастных периодах также зафиксирована тенденция к анатомической асимметрии верхнечелюстных пазух, однако доминирование размеров правой стороны относительно левой не достигло статистической значимости [26].

Анализ возрастных изменений и краниотипических особенностей лобной пазухи, проведенный И.Н. Яшиной и соавт., выявил ряд закономерностей, связанных с изменением ее морфометрических характеристик в течение жизни. В группе мезокефалов 30–39 лет правая лобная пазуха шире и ниже левой, в возрасте же 40–49 лет эти отличия не были зафиксированы, что свидетельствует о возможном влиянии факторов внешней или внутренней среды на изменение пазухи в различном возрасте [53]. Установлено, что ширина правой и левой половин лобной пазухи в группе брахикефалов 30–39 лет достоверно меньше, чем у людей с брахикефальной формой черепа 40–49 лет, на фронтальном разрезе высота левой половины лобной пазухи меньше в группе брахикефалов 30–39 лет, что говорит о большом диапазоне возможностей в ремоделировании костной ткани. У мужчин с брахикефальной формой черепа наблюдались увеличивающиеся в зависимости от возраста лобные синусы в ширину и глубину, а вот высота обеих лобных пазух снижалась с возрастом. Мужчины-мезокефалы 40–49 лет имели более высокую и широкую лобную пазуху, у мужчин с брахикефальной формой черепа в этом же возрасте, напротив, отмечалось уменьшение высоты и увеличение ширины лобного синуса. Это может свидетельствовать о возможных вариативных механизмах перестройки костных структур в течение жизни [53]. Вышеизложенное может указывать на существование общих морфогенетических тенденций в развитии данной анатомической структуры, а также на возможное влияние асимметрии на распределение механических нагрузок и процессов пневматизации. В старших возрастных группах наблюдалось неравномерное утолщение лобной кости, выраженное преимущественно в левой половине, что также подтверждает гипотезу о постепенном изменении морфологических характеристик лобной пазухи в процессе старения [37].

Корейское исследование, посвященное изучению размеров лобных пазух у взрослых пациентов, подтвердило, что у мужчин эти структуры имеют значительно бо̀льшие параметры по сравнению с женщинами. В частности, установлено, что поверхность лобных пазух больше у мужчин, однако выявить достоверную связь между возрастом и размерами этих структур не удалось [21]. Согласно результатам других научных работ, объем и высота лобных пазух у женщин достоверно меньше, чем у мужчин, что подчеркивает половой диморфизм данной области черепа [54].

Возрастные изменения размеров околоносовых синусов сопровождаются редукцией объема пазух, более выраженной у мужчин, чем у женщин, что свидетельствует о возможном влиянии гормонального дисбаланса у людей более старших возрастных групп. Однако исследования в данной области дают противоречивые результаты. В частности, ряд научных работ не подтверждает наличие значительных различий в объеме верхнечелюстных пазух между мужчинами и женщинами, а также не выявляет значимой корреляции между возрастом и размерами этих анатомических структур. Таким образом, вопрос о возрастных и половых особенностях морфологии околоносовых пазух остается открытым и требует дальнейшего изучения [34, 55, 56].

Анализ современных данных свидетельствует о том, что размеры параназальных пазух и полости носа варьируют в зависимости от мно-

жества факторов. Так, краниотипические особенности, включая мезокефалию, долихокефалию и брахикефалию, оказывают влияние на пространственную организацию синусов. При этом половые различия играют важную роль: у мужчин, как правило, объемы околоносовых пазух больше, что связано с их антропометрическими характеристиками и гормональным влиянием [57].

Возрастные изменения околоносовых пазух характеризуются несколькими ключевыми этапами. В детском возрасте наблюдается интенсивный рост и развитие синусов, которые продолжаются до завершения костного формирования черепа. В юношеском и взрослом возрасте параметры синусов стабилизируются, достигая своего максимального размера. У пожилых людей возможны обратные изменения, включая уменьшение объемов синусов, обусловленное ремоделированием костной ткани и возрастными изменениями слизистой оболочки [42]. Современные методы визуализации, в частности компьютерная томография, играют ведущую роль в исследовании анатомических особенностей околоносовых пазух. Применение методов трехмерной реконструкции на основе данных компьютерной томографии значительно улучшает точность анализа сложных взаимосвязей между структурами носовой полости и параназальных синусов. Это особенно актуально при планировании хирургических вмешательств, включая эндоскопические операции, требующие высокой точности и понимания индивидуальных анатомических особенностей каждого пациента [58–60]. Знания о влиянии формы черепа, пола и возраста на морфологические характеристики околоносовых пазух имеют важное значение для точности анатомических исследований и клинической практики. Различия в строении лицевого скелета, обусловленные краниотипом, полом и возрастом, могут оказывать значительное влияние на размеры и форму синусов, что в свою очередь сказывается на их функциональных возможностях и адаптационных механизмах [57, 61, 62]. Высокая разрешающая способность метода позволяет детализировать анатомические структуры, измерять объемы и линейные параметры пазух, а также выявлять индивидуальные и популяционные особенности.

Благодаря использованию современных методов визуализации произошел значительный прогресс в изучении структур черепа, полости носа, придаточных синусов, но остаются нерешенные вопросы. Требуется использование методик с большей стандартизацией и более крупные репрезентативные выборки исследуемых. Противоречивые результаты отдельных исследований говорят о том, что будущие исследования должны быть направлены на уточнение анатомических вариаций обследованных с учетом возрастных, половых критериев и краниологии. Дальнейшие научные разработки в этой области способны оказать значительное влияние на клиническую практику, сделать медицину более персонализированной. Глубокое понимание анатомии околоносовых пазух на основе данных компьютерной томографии будет способствовать совершенствованию диагностических алгоритмов и разработке более точных и персонализированных терапевтических подходов, направленных на индивидуализацию медицинских вмешательств.

Список литературы

1. Пежемский Д.В., Федорчук О.А. К проблеме корреляционных взаимосвязей общих размеров черепа человека. *Вестн. МГУ. Сер. 23: Антропология.* 2020;(2):126–137. doi: 10.32521/2074-8132.2020.2.126-137

2. Туманова А.В., Перепелкин А.И., Краюшкин А.И., Краюшкин А.А. Взаимосвязь анатомических структур черепа. *Наука и образование в глобальных процессах*. 2015;1(2):7–13.

3. Farhan N., Naqvi S.U., Rasheed B., Sattar A., Khan M., Rahim A, Murtaza G. Identification of significant anatomical variations in the nose and anterior skull base using computed tomography: a cross-sectional study. *Cureus.* 2020;12(6):e8449. doi: 10.7759/cureus.8449

4. Сахаутдинова Р.Р. Изменчивость наружного основания черепа. *Здоровье и образ. в XXI в.* 2011;13(8):356–357.

5. Гелашвили П.А., Супильников А.А., Исламова Э.Ш. Применение конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) как метода прижизненной краниометрии в интегративной антропологии. *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ».* 2016;(1):130–140.

6. Lee J.H., Park J.T. Three-dimensional CBCT based evaluation of the maxillary sinus by facial index. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(9):5040. doi: 10.3390/ijerph19095040

7. Алиева С.А., Гусейнов Б.М. Асимметрия размеров «верхнего веера» у взрослых людей с различной формой лицевого черепа. *Ж. анатомии и гистопатол*. 2018;7(1):9–13. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-1-9-13

8. Бровяков П.И., Колесников Г.А., Демин В.А. Размеры верхнечелюстной пазухи и степень их корреляции с краниофациальными параметрами. *Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты. С82 SMART: Samara Medical Articles*: сб. тр. конф., Самара, 12 апреля 2023 г. Самара: Стандарт, 2024. С. 707–709.

9. Alsowey A.M., Abdulmonaem G., Elsammak A., Fouad Y. Diagnostic performance of multide-

tector computed tomography (MDCT) in diagnosis of sinus variations. *Pol. J. Radiol.* 2017;82:713–725. doi: 10.12659/PJR.903684

10. Маркеева М.В., Куделина В.Н. Корреляционные взаимосвязи размеров решетчатого лабиринта с размерами лицевого черепа. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2016;6(5):772.

11. Алексеева В.В., Лупырь А.В., Юревич Н.А., Назарян Р.С., Гаргин В.В. Значение анатомической изменчивости верхнечелюстной пазухи и компонентов остиомеатального комплекса для проведения оперативного лечения. *Новости хирургии*. 2019;27(2):168–176. doi: 10.18484/2305-0047.2019.2.168

12. Бойко Н.В., Колесников В.Н., Быкова В.В. Особенности строения нижних носовых раковин. *Таврич. мед.-биол. вестн*. 2017;20(3-3):33–36.

13. Луцай Е.Д., Киркова Л.С., Аникин М.И., Муртазина Н.И., Найденова С.И., Непрокина А.В. Современные представления о развитии и строении носовой полости человека. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2021;16(1):132–138.

14. Неронов Р.В., Гайворонский А.И., Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И. Особенности строения внутриносовых структур при различных формах полости носа по данным компьютерной томографии. *Морфол. ведомости*. 2022;30(2):40–47. doi: 10.20340/mv-mn.2022.30(2).607

15. Неронов Р.В., Гайворонский А.И. Особенности строения лепто-, мезо- и платикавитальной полости носа. *Рос. оторино-ларингол*. 2016;(5):72–79. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-72-79

16. Каплунова О.А., Кузнецов И.И., Сапиев А.А., Филиппов П.В. Объем околоносовых пазух и результаты краниометрии. *Междунар. студен. науч. вестн*. 2017;(3):45.

17. Гелашвили П.А., Супильников А.А., Исламова Э.Ш., Юхимец С.Н. Прижизненные параметры решетчатой кости как характеристика клинической анатомии полости носа. *Оренбург. мед. вестн.* 2016;IV(3-1):20–23.

18. Kamalova M.I., Khidirov Z.E., Abduraimov Z.A. Anatomical features of the nose and nasal cavity. *Am. J. Med. Sci. Pharmaceut. Res*. 2022;04(03):46–50. doi: 10.37547/tajmspr/volume04issue03-09

19. Щербаков Д.А., Забурева Е.М., Екимова А.Е. Вариантная анатомия носослезного канала по отношению к структурам полости носа. *Унив. мед. Урала.* 2016;2(3):47–49.

20. Алешкина О.Ю., Кучмин В.Н., Мареев О.В., Мареев Г.О. Возрастно-половая изменчивость объема и площади лобной пазухи по данным компьютерной краниометрии. *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2018;(4):5–11. doi: 10.21685/2072-3032-2018-4-1

21. Barros F., Fernandes C.M.D.S., Kuhnen B., Scarso Filho J., Gonçalves M., Gonçalves V., Serra M.D.C. Three-dimensional analysis of the maxillary sinus according to sex, age, skin color, and nutritional status: A study with live Brazilian subjects using cone-beam computed tomography. *Arch. Oral Biol.* 2022;139:105435. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105435

22. Dahl R., Mygind N. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998;29(1-2):3–12. doi: 10.1016/s0169-409x(97)00058-6

23. Славнов А.А., Девятириков Д.А., Путалова И.Н., Сусло А.П., Сапронова А.Н., Пьянникова В.А. Морфометрические параметры клиновидной пазухи разных типов пневматизации и полости носа у мужчин зрелого возраста. *Ж. анатомии и гистопатол.* 2023;12(3):79–85. doi: 10.18499/2225-7357-2023-12-3-79-85

24. Зелева О.В., Зельтер П.М., Колсанов А.В., Пышкина Ю.С., Крамм Е.К. Анатомические особенности клиновидной пазухи по данным компьютерной томографии: типы строения, соотношение с верхнечелюстными пазухами. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2021;29(1):13–20. doi: 10.23888/PAVLOVJ202129113-20

25. Chmielewski P.P. Clinical anatomy of the paranasal sinuses and its terminology. *Anat. Sci. Int.* 2024;99(4):454–460. doi: 10.1007/s12565-023-00745-3

26. Кабак С.Л., Саврасова Н.А., Мельниченко Ю.М., Журавлева Н.В., Мехтиев Р.С. Морфометрическая характеристика верхнечелюстной пазухи взрослых людей по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2021;18(1):7–15. doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-7-15

27. Походенько-Чудакова И.О., Вилькицкая К.В., Полякова Н.И. Метод определения объема верхнечелюстного синуса с использованием программы CT Counter по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики*: сб. тр. конф., вып. 5. Минск, 2015. С. 167–169.

28. Супильников А.А., Гелашвили П.А., Юхимец С.Н., Исламова Э.Ш. Анатомо-метрические характеристики верхнечелюстных пазух взрослых лиц, полученные при использовании конусно-лучевой компьютерной томографии. *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ»*. 2017;(1):21–24.

29. Вилькицкая К.В., Полякова Н.И. Анатомо-топографические особенности строения синуса верхней челюсти по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. *Актуальные проблемы медицины*: сб. тр. конф., Гродно, 28–29 января 2016 г. Гродно: Гродненский ГМУ, 2016. С. 84–87.

30. Щербаков Д.А., Крюков А.И., Красножен В.Н., Хукуматшоев А.И., Каримова А.И. Некоторые морфометрические показатели верхнечелюстной пазухи в норме. *Вестн.*

оториноларингол. 2017;82(4):44–47. doi: 10.17116/otorino201782444-47

31. Papadopoulou A.M., Chrysikos D., Samolis A., Tsakotos G., Troupis T. Anatomical variations of the nasal cavities and paranasal sinuses: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(1):e12727. doi: 10.7759/cureus.12727

32. Beale T.J., Madani G., Morley S.J. Imaging of the paranasal sinuses and nasal cavity: normal anatomy and clinically relevant anatomical variants. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2009;30(1):2–16. doi: 10.1053/j.sult.2008.10.011

33. Christoloukas N., Mitsea A., Rontogianni A., Angelopoulos C. Gender determination based on CBCT maxillary sinus analysis: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(23):3536. doi: 10.3390/diagnostics13233536

34. Гелашвили П.А., Супильников А.А., Исламова Э.Ш., Юхимец С.Н. Методика определения параметров околоносовых пазух при прижизненной краниометрии методом конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ»*. 2016;(2):163–169.

35. Jasso-Ramírez N.G., Elizondo-Omaña R.E., Treviño-González J.L., Quiroga-Garza A., Garza-Rico I.A., Aguilar-Morales K., Elizondo-Riojas G., Guzmán-Lopez S. Morphometric variants of the paranasal sinuses in a Mexican population: expected changes according to age and gender. *Folia Morphol. (Warsz)*. 2023;82(2):339–345. doi: 10.5603/FM.a2022.0033

36. Hung K., Montalvao C., Yeung A.W.K., Li G., Bornstein M.M. Frequency, location, and morphology of accessory maxillary sinus ostia: a retrospective study using cone beam computed tomography (CBCT). *Surg. Radiol. Anat*. 2020;42(2):219–228. doi: 10.1007/s00276-019-02308-6

37. Кучмин В.Н., Мареев О.В., Мареев Г.О., Луцевич С.И., Сакулина Л.Б. Компьютерная визуализация лобных пазух в краниологическом аспекте и возможности ее клинического применения. *Бюл. мед. интернет-конф.* 2016;6(5):761–762.

38. Вилькицкая К.В., Полякова Н.И. Особенности строения верхнечелюстного синуса и его слизистой оболочки по данным конусно-лучевой компьютерной томографии. *Евраз. союз учен.* 2015;(6-4):19–23.

39. Urooge A., Patil B.A. Sexual dimorphism of maxillary sinus: a morphometric analysis using cone beam computed tomography. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(3):ZC67–ZC70. doi: 10.7860/JCDR/2017/25159.9584

40. Sahlstrand-Johnson P., Jannert M., Strömbeck A., Abul-Kasim K. Computed tomography measurements of different dimensions of maxillary and frontal sinuses. *BMC Med. Imaging*. 2011;11:8. doi: 10.1186/1471-2342-11-8

41. Алиева С.А., Шадлинский В.Б., Мовсумов Н.Т. Половые особенности асимметрии краниометрических показателей при различных формах лицевого черепа. *Морфолог. ведомости.* 2019;27(4):9–15. doi: 10.20340/mv-mn.19(27).04.9-15

42. Маркеева М.В., Алешкина О.Ю., Тарасова Н.В., Гайворонский И.В. Анатомические особенности строения решетчатого лабиринта и структур полости носа в детском возрасте. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад*. 2020;22(4):95–99. doi: 10.17816/brmma62813

43. Товмасян А.С., Чумаков П.Л., Крюков А.И., Кишиневский А.Е., Яновский В.В., Шведов Н.В., Рамазанов С.Р. Вариабельность анатомических размеров полости носа, влияющих на оптимизацию формы внутриносовых сплинтов. *Рос. ринол*. 2023;31(2):98–104. doi: 10.17116/rosrino20233102198

44. Heuzé Y. What does nasal cavity size tell us about functional nasal airways? *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*. 2019;31(1-2):69–76. doi: 10.12466/bmsap-2018-0011

45. Holton N., Yokley T., Butaric L. The morphological interaction between the nasal cavity and maxillary sinuses in living humans. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2013;296(3):414–426. doi: 10.1002/ar.22655

46. Cellina M., Gibelli D., Cappella A., Martinenghi C., Belloni E., Oliva G. Nasal cavities and the nasal septum: Anatomical variants and assessment of features with computed tomography. *Neuroradiol. J.* 2020;33(4):340–347. doi: 10.1177/1971400920913763

47. Карпищенко С.А., Зубарева А.А., Чибисова М.А., Шавгулидзе М.А. Современные возможности высокотехнологичных цифровых методов исследования при решении вопросов дифференциальной диагностики и тактики лечения больных с рино-одонтогенной инфекцией лицевого отдела головы. *Луч. диагност. и терапия*. 2014;4(5):6–17.

48. Пажинский Л.В., Гайворонский И.В., Гайворонский А.В. Вариантная анатомия полости носа у больных хроническим риносинуситом. *Электрон. науч. ж.* 2016;1(4):68–78. doi: 10.18534/enj.2016.01.68

49. Пискунов И.С., Бойко Н.В., Колесников В.Н. Особенности анатомического строения нижних носовых раковин. *Рос. ринол*. 2017;25(3):10–15. doi: 10.17116/rosrino201725310-15

50. Kavruk H., Öztürk B. Investigation of age and gender effects on the middle ear with wideband tympanometry in adults. *Ear Hear*. 2024;45(2):476–485. doi: 10.1097/AUD.0000000000001444

51. Маркеева М.В., Алешкина О.Ю., Тарасова Н.В., Сырова О.В. Возрастная изменчивость ширины носовых ходов по данным краниометрии. *Морфолог. ведомости.* 2020;28(3):21–27. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(3)21-27

52. Джамалудинов Ю.А., Маркеева М.В., Тарасова Н.В., Алешкина О.Ю. Возрастная изменчивость параметров полости носа у детей

и юношей в клиническом аспекте. *Вестн. Дагестанской гос. мед. акад.* 2022;4(45):43–50.

53. Яшина И.Н., Подкопаева Д.С., Рыбалко Д.Ю., Колоколова А.А. Вариабельность анатомии лобной пазухи у мужчин по данным рентгеновской компьютерной томографии. *Ж. анатомии и гистопатол*. 2019;8(4):60–65. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-60-65

54. Карвальхо Ю.М., Якометти В., Франко А., Да Силва Р.Х.А., Силва Р.Ф. Применение посмертной компьютерной томографии черепа с целью идентификации человека на основании морфологии лобных синусов. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(4):170–176. doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-170-176

55. Abate A., Gaffuri F., Lanteri V., Fama A., Ugolini A., Mannina L., Maspero C. A CBCT based analysis of the correlation between volumetric morphology of the frontal sinuses and the facial growth pattern in caucasian subjects. A cross-sectional study. *Head Face Med.* 2022;18(1):4. doi: 10.1186/s13005-022-00308-3

56. Sosonna L., Yurevych N., Lupyr M., Babiy L., Kysylenko K., Kachailo I., Narbutova T., Borisenko Y., Baiazitov D., Alekseeva V. Variant anatomy of the maxillary sinus based on multispiral computed tomography data. *Georgian Med. News.* 2024;(350):49–53.

57. Turna O., Aybar M.D., Karagoz Y., Tuzcu G. Anatomic variations of the paranasal sinus region: evaluation with multidetector CT. *Istanbul Med. J.* 2014;15(2):104–109. doi: 10.5152/imj.2014.74429

58. Харламов А.А., Панин А.М., Васильев А.Ю., Вишняков В.В., Серова Н.С. Оценка информативности методики цифровой объемной томографии для диагностики состояния верхнечелюстных синусов. *Эндодонтия Today*. 2011;(1):19–23.

59. Давыдов Д.В., Лежнев Д.А., Дутова М.О. Мультисрезовая компьютерная томография как метод выбора визуализации структур носа. *Анналы пласт., реконструктив. и эстетич. хирургии*. 2018;4:77.

60. Pukhlik S.M., Buchatsky M.S. Методика ультразвукового сканирования верхнечелюстной и лобной пазух. *Curierul Medical*. 2014;(2):28–33.

61. Лежнев Д.А., Давыдов Д.В., Дутова М.О. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии в антропометрии наружного носа. *Acta Biomed. Sci*. 2018;3(6):121–125. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.17

62. Матчин А.А., Мац А.А. Компьютерная томография в изучении прижизненной анатомии полости носа и околоносовых пазух. *Велес*. 2020;(7):50–56.

References

1. Pezhemsky D.V., Fedorchuk O.A. To the problem of correlation relationships of the craniometric traits of a human cranium. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya = The Moscow University Bulletin. Series 23: Antropologia*. 2020;(2):126–137. [In Russian]. doi: 10.32521/2074-8132.2020.2.126-137

2. Tumanova A.V., Perepelkin A.I., Krayushkin A.I., Krayushkin A.A. The relationship of the anatomical structures of the skull. *Nauka i obrazovanie v global''nykh protsessakh = Science and education in global processes.* 2015;1(2):7–13. [In Russian].

3. Farhan N., Naqvi S.U., Rasheed B., Sattar A., Khan M., Rahim A, Murtaza G. Identification of significant anatomical variations in the nose and anterior skull base using computed tomography: a cross-sectional study. *Cureus.* 2020;12(6):e8449. doi: 10.7759/cureus.8449

4. Sakhautdinova R.R. Variation in the outer base of the skull. *Zdorov'ye i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the 21st Century*. 2011;13(8):356–357. [In Russian].

5. Gelashvili P.A., Supilnikov A.A., Islamova E.Sh. Application of cone-bean computed tomography (CBCT) as a method of the lifetime craniometry in integrative anthropology. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Physician and Health*. 2016;(1):130–140. [In Russian].

6. Lee J.H., Park J.T. Three-dimensional CBCT based evaluation of the maxillary sinus by facial index. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(9):5040. doi: 10.3390/ijerph19095040

7. Alieva S.A., Guseynov B.M. Asymmetry of the "upper fan" size in adults with different forms of the facial skull. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(1):9–13. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-1-9-13

8. Brovyakov P.I., Kolesnikov G.A., Demin V.A. The size of the maxillary sinus and the degree of their correlation with craniofacial parameters. *Student science and medicine of the XXI century: traditions, innovations and priorities. C82 SMART*: proc. conf., Samara, April 12, 2023. Samara: Standard, 2024. 707–709. [In Russian].

9. Alsowey A.M., Abdulmonaem G., Elsammak A., Fouad Y. Diagnostic performance of multidetector computed tomography (MDCT) in diagnosis of sinus variations. *Pol. J. Radiol.* 2017;82:713–725. doi: 10.12659/PJR.903684

10. Markeeva M.V., Kudelina V.N. Correlation relationships between the dimensions of the ethmoid labyrinth and the dimensions of the facial skull. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2016;6(5):772. [In Russian].

11. Alekseeva V., Lupyr A., Yurevich N., Nazaryan R., Gargin V. Significance of anatomical variations of maxillary sinus and ostiomeatal components complex in surgical treatment of sinusitis. *Novosti khirurgii = News of Surgery.* 2019;27(2):168–176. [In Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2019.2.168

12. Boiko N.V., Kolesnikov V.N., Bykova V.V. Peculiarities of inferior nasal turbinates' structure. *Tavricheskiy medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin.* 2017;20(3-3):33–36. [In Russian].

13. Lutsay E.D., Kirksova L.S., Anikin M.I., Murtazina N.I., Naidenova S.I., Neprokina A.V. Modern concepts of the human nasal cavity development and structure. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Herald of Bashkrtostan.* 2021;16(1):132–138. [In Russian].

14. Neronov R.V., Gaivoronsky A.I., Gaivoronsky I.V., Nichiporuk G.I. Features of the structure of intranasal structures at different forms of the nose cavity according to the data of computed tomography. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter.* 2022;30(2):40–47. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn.2022.30(2).607

15. Neronov R.V., Gaivoronsky A.I. The specific features of lepto-, meso- and platyforms of nasal cavity. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2016;(5):72–79. [In Russian]. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-72-79

16. Kaplunova O.A., Kuznetsov I.I., Sapiev A.A., Filippov P.V. The volume of paranasal sinuses and the results of craniometry. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik = International Student Scientific Bulletin.* 2017;(3):45. [In Russian].

17. Gelashvili P.A., Supilnikov A.A., Islamova E.Sh., Yukhimets S.N. Lifetime parameters of the ethmoid bone as the characteristic clinical anatomy of the nasal cavity. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik = Orenburg Medical Bulletin*. 2016;IV(3-1):20–23. [In Russian].

18. Kamalova M.I., Khidirov Z.E., Abduraimov Z.A. Anatomical features of the nose and nasal cavity. *Am. J. Med. Sci. Pharmaceut. Res*. 2022;04(03):46–50. doi: 10.37547/tajmspr/volume04issue03-09

19. Shcherbakov D.A., Zabureva E.M., Ekimova A.E. Variant anatomy of the nasolacrimal canal in relation to the structures of the nasal cavity. *Universitetskaya meditsina Urala = University Medicine of the Urals.* 2016;2(3):47–49. [In Russian].

20. Aleshkina O.Yu., Kuchmin V.N., Mareev O.V., Mareev G.O. Age and sex variability of volume and area of frontal sinuses based on computer craniometry. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2018;(4):5–11. [In Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2018-4-1

21. Barros F., Fernandes C.M.D.S., Kuhnen B., Scarso Filho J., Gonçalves M., Gonçalves V., Serra M.D.C. Three-dimensional analysis of the maxillary sinus according to sex, age, skin color, and nutritional status: A study with live Brazilian subjects using cone-beam computed tomography. *Arch. Oral Biol.* 2022;139:105435. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105435

22. Dahl R., Mygind N. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998;29(1-2):3–12. doi: 10.1016/s0169-409x(97)00058-6

23. Slavnov A.A., Devyatirikov D.A., Putalova I.N., Suslo A.P., Sapronova A.N., Piannikova V.A. Morphometric parameters of the sphenoid sinus with different types of pneumatization and nasal cavity in mature men. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;12(3):79–85. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2023-12-3-79-85

24. Zeleva O.V., Zelter P.M., Kolsanov A.V., Pyshkina Yu.S., Kramm E.K. Anatomical peculiarities of the sphenoidal sinus based on computed tomography data: structural types and correlation with maxillary sinuses. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2021;29(1):13–20. [In Russian]. doi: 10.23888/PAVLOVJ202129113-20

25. Chmielewski P.P. Clinical anatomy of the paranasal sinuses and its terminology. *Anat. Sci. Int.* 2024;99(4):454–460. doi: 10.1007/s12565-023-00745-3

26. Kabak S.L., Savrasova N.A., Melnichenko Yu.M., Zhuravleva N.V., Mekhtiev R.S. Morphometric study of the adult maxillary sinus using cone beam computed tomography. *Vesci Nacyanal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical Series*. 2021;18(1):7–15. [In Russian]. doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-7-15

27. Pokhoden'ko-Chudakova I.O., Vil'kitskaya K.V., Polyakova N.I. Method for determining the volume of the maxillary sinus using the CT counter program based on cone-beam computed tomography data. *BSMU at the Forefront of Medical Science and Practice*: proc. conf., Issue 5. Minsk, 2015. P. 167–169. [In Russian].

28. Supilnikov A.A., Gelashvili P.A., Yukhimets S.N., Islamova E.Sh. Anatomometric characteristics of the maxillary sinuses of adults, obtained with the use of cone-beam computed tomography. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»: Rehabilitation, Physician and Health.* 2017;(1):21–24. [In Russian].

29. Vil'kitskaya K.V., Polyakova N.I. Anatomical and topographic features of the structure of the maxillary sinus according to cone-beam computed tomography. *Actual problems of medicine*: proc. conf.,, Grodno, January 28–29, 2016. Grodno: Grodno State Medical University, 2016. P. 84–87. [In Russian].

30. Shcherbakov D.A., Kryukov A.I., Krasnozhen V.N., Khukumatshoev A.I., Karimova A.I. The anatomical substantiation of the surgical approaches to the maxillary sinus. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(4):44–47. [In Russian]. doi: 10.17116/otorino201782444-47

31. Papadopoulou A.M., Chrysikos D., Samolis A., Tsakotos G., Troupis T. Anatomical variations of the na-

sal cavities and paranasal sinuses: a systematic review. *Cureus.* 2021;13(1):e12727. doi: 10.7759/cureus.12727

32. Beale T.J., Madani G., Morley S.J. Imaging of the paranasal sinuses and nasal cavity: normal anatomy and clinically relevant anatomical variants. *Semin. Ultrasound CT MR*. 2009;30(1):2–16. doi: 10.1053/j.sult.2008.10.011

33. Christoloukas N., Mitsea A., Rontogianni A., Angelopoulos C. Gender determination based on CBCT maxillary sinus analysis: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(23):3536. doi: 10.3390/diagnostics13233536

34. Gelashvili P.A., Supilnikov A.A., Islamova E.Sh., Yukhimets S.N. Paranasal sinuses parameters measurement procedure in the context of intravital cephalometry using cone beam computed tomography (CBCT). *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»: Rehabilitation, Physician and Health.* 2016;(2):163–169. [In Russian].

35. Jasso-Ramírez N.G., Elizondo-Omaña R.E., Treviño-González J.L., Quiroga-Garza A., Garza-Rico I.A., Aguilar-Morales K., Elizondo-Riojas G., Guzmán-Lopez S. Morphometric variants of the paranasal sinuses in a Mexican population: expected changes according to age and gender. *Folia Morphol. (Warsz)*. 2023;82(2):339–345. doi: 10.5603/FM.a2022.0033

36. Hung K., Montalvao C., Yeung A.W.K., Li G., Bornstein M.M. Frequency, location, and morphology of accessory maxillary sinus ostia: a retrospective study using cone beam computed tomography (CBCT). *Surg. Radiol. Anat*. 2020;42(2):219–228. doi: 10.1007/s00276-019-02308-6

37. Kuchmin V.N., Mareev O.V., Mareev G.O., Lutsevich S.I., Sakulina L.B. Computer visualization of the frontal sinuses in chronological aspect and possibilities of its clinical application. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2016;6(5):761–762. [In Russian].

38. Vil'kitskaya K.V., Polyakova N.I. Features of the structure of the maxillary sinus and its mucous membrane according to cone-beam computed tomography. *Yevraziyskiy soyuz uchenykh = Eurasian Union of Scientists.* 2015;(6-4):19–23.[In Russian].

39. Urooge A., Patil B.A. Sexual dimorphism of maxillary sinus: a morphometric analysis using cone beam computed tomography. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(3):ZC67–ZC70. doi: 10.7860/JCDR/2017/25159.9584

40. Sahlstrand-Johnson P., Jannert M., Strömbeck A., Abul-Kasim K. Computed tomography measurements of different dimensions of maxillary and frontal sinuses. *BMC Med. Imaging*. 2011;11:8. doi: 10.1186/1471-2342-11-8

41. Alieva S.A., Shadlinsky V.B., Movsumov N.T. Sex-related features of the asymmetry of craniometrics parameters in various forms of the facial skull. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter*. 2019;27(4):9–15. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn.19(27).04.9-15

42. Markeeva M.V., Aleshkina O.Yu., Tarasova N.V., Gaivoronskiy I.V. Anatomycal features of the ethmoidal labyrinth and nasal cavity structures in childhood. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(4):95–99. [In Russian]. doi: 10.17816/brmma62813

43. Tovmasyan A.S., Chumakov P.L., Kryukov A.I., Kishinevskiy A.E., Yanovsky V.V., Shvedov N.V., Ramazanov S.R. Variability of the nasal cavity's anatomical dimensions affecting the optimization of the intranasal shapes of splints. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2023;31(2):98–104. [In Russian]. doi: 10.17116/rosrino20233102198

44. Heuzé Y. What does nasal cavity size tell us about functional nasal airways? *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris*. 2019;31(1-2):69–76. doi: 10.12466/bmsap-2018-0011

45. Holton N., Yokley T., Butaric L. The morphological interaction between the nasal cavity and maxillary sinuses in living humans. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2013;296(3):414–426. doi: 10.1002/ar.22655

46. Cellina M., Gibelli D., Cappella A., Martinenghi C., Belloni E., Oliva G. Nasal cavities and the nasal septum: Anatomical variants and assessment of features with computed tomography. *Neuroradiol. J.* 2020;33(4):340–347. doi: 10.1177/1971400920913763

47. Karpishchenko S.A., Zubareva A.A., Chibisova M.A., Shavgulidze M.A. Modern possibilities of high-tech digital methods in differential diagnosis and treatment tactics decisions in patients with rhino- and odontogenic infection of facial region. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2014;4(5):6–17. [In Russian].

48. Pazhinskiy L.V., Gayvoronskiy I.V., Gayvoronskiy A.V. Variant anatomy of the nasal cavity in patients with chronic rhinosinusitis. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal = Electronic scientific journal.* 2016;1(4):68–78. [In Russian]. doi: 10.18534/enj.2016.01.68

49. Piskuvov I.S., Boiko N.V., Kolesnikov V.N. The peculiar features of the anatomical structure of the inferior turbinated bone. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology*. 2017;25(3):10–15. [In Russian]. doi: 10.17116/rosrino201725310-15

50. Kavruk H., Öztürk B. Investigation of age and gender effects on the middle ear with wideband tympanometry in adults. *Ear Hear*. 2024;45(2):476–485. doi: 10.1097/AUD.0000000000001444

51. Markeeva M.V., Alyoshkina O.Yu., Tarasova N.V., Syrova O.V. Age-related variability of the width of the nasal meatuses according to data of the craniometry. *Morfologicheskie vedomosti = Morphological Newsletter.* 2020;28(3):21–27. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(3)21-27

52. Jamaludinov Yu.A., Markeeva M.V., Tarasova N.V., Aleshkina O.Yu. Age-related variability of na-

sal cavity parameters in children and young men in the clinical aspect. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2022;4(45):43–50. [In Russian].

53. Yashina I.N., Podkopaeva D.S., Rybalko D.Yu., Kolokolova A.A. Anatomical variability of the frontal sinus in men based on X-ray computed tomography findings. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology.* 2019;8(4):60–65. [In Russian]. doi: 10.18499/2225-7357-2019-8-4-60-65

54. Carvalkho Yu.M., Jacometti V., Franco A., Da Silva R.Kh.A., Silva R.F. Postmortem computed tomography of the skull for human identification based on the morphology of frontal sinuses. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2019;9(4):170–176. [In Russian]. doi: 10.21569/2222-7415-2019-9-4-170-176

55. Abate A., Gaffuri F., Lanteri V., Fama A., Ugolini A., Mannina L., Maspero C. A CBCT based analysis of the correlation between volumetric morphology of the frontal sinuses and the facial growth pattern in caucasian subjects. A cross-sectional study. *Head Face Med.* 2022;18(1):4. doi: 10.1186/s13005-022-00308-3

56. Sosonna L., Yurevych N., Lupyr M., Babiy L., Kysylenko K., Kachailo I., Narbutova T., Borisenko Y., Baiazitov D., Alekseeva V. Variant anatomy of the maxillary sinus based on multispiral computed tomography data. *Georgian Med. News.* 2024;(350):49–53.

57. Turna O., Aybar M.D., Karagoz Y., Tuzcu G. Anatomic variations of the paranasal sinus region: evaluation with multidetector CT. *Istanbul Med. J*. 2014;15(2):104–109. doi: 10.5152/imj.2014.74429

58. Kharlamov A.A., Panin A.M., Vasilyev A.Yu., Vishnyakov V.V., Serova N.S. The diagnostic significance of digital volume tomography for judging the maxillary sinus performance. *Endodontija Today = Endodontics Today*. 2011;(1):19–23. [In Russian].

59. Davydov D.V., Lezhnev D.A., Dutova M.O. Multisection computed tomography as a method of choosing the visualization of nasal structures. *Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii = Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery*. 2018;4:77. [In Russian].

60. Pukhlik S.M., Buchatsky M.S. Method of ultrasonic scanning of maxillary and frontal sinuses. *Curierul Medical*. 2014;(2):28–33. [In Russian].

61. Lezhnev D.A., Davydov D.V., Dutova M.O. The possibilities of multislice computed tomography in nasal anthropometry. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(6):121–125. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2018-3.6.17

62. Matchin A.A., Mats A.A. Computed tomography in the intravital anatomy investigation of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Veles*. 2020;(7):50–56. [In Russian].

Сведения об авторах:

Гридина Татьяна Андреевна, e-mail: t.gridina@mail.ru
Деревцова Светлана Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2974-5930, e-mail: derevzova@bk.ru
Романенко Александр Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9340-1182, e-mail: romanenko21@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana A. Gridina, e-mail: t.gridina@mail.ru
Svetlana N. Derevtsova, doctor of medicai sciences, ORCID: 0000-0003-2974-5930, e-mail: derevzova@bk.ru
Aleksandr A. Romanenko, candidate of medicai sciences, ORCID: 0000-0002-9340-1182, e-mail: romanenko21@mail.ru

Поступила в редакцию 28.04.2025
После доработки 24.09.2025
Принята к публикации 24.09.2025

Received 28.04.2025
Revision received 24.09.2025
Accepted 24.09.2025

УДК 616-037:616.1 DOI: 10.18699/SSMJ20250506
Обзор литературы / Review article

Способы прогнозирования рисков развития болезней системы кровообращения

В.Н. Долич[1], Н.Е. Комлева[1, 2], С.И. Мазилов[1], И.В. Заикина[1, 3], Н.О. Осипов[1]

[1] Саратовский медицинский научный центр гигиены
Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора
410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а, стр. 1

[2] Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

[3] Медицинский университет «Реавиз»
410012, г. Саратов, ул. Верхний Рынок, 10

Резюме

Прогнозирование рисков развития болезней системы кровообращения (БСК) является одной из приоритетных задач современной превентивной медицины. К перспективным направлениям относится применение методов машинного обучения и математического моделирования, что позволяет учитывать совокупное воздействие разноплановых факторов риска. Цель исследования – обобщение и анализ данных исследований, посвященных способам прогнозирования риска развития БСК. **Материал и методы.** Информационный поиск проводили по базам данных PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка за период с 1961 по 2025 г. Проанализировано 820 источников, из которых 68 вошли в обзор. **Результаты и их обсуждение**. В обзоре приводится анализ способов прогнозирования развития хронических неинфекционных заболеваний (БСК, прогноз десятилетнего риска развития БСК и смерти от них). В хронологическом порядке показано развитие этого направления в медицине и представлены наиболее распространенные способы прогнозирования развития БСК. В статье приводится обоснование активного применения в области профилактической медицины методов искусственного интеллекта, которые позволяют обрабатывать большие данные, учитывать разнообразные комбинации факторов риска. **Заключение**. Для обеспечения высокой точности прогнозирования БСК важно учитывать широкий спектр факторов риска (этнические, социально-экономические, культурные, поведенческие, медико-биологические, факторы производственного процесса), которые действуют в рамках отдельно изучаемой группы.

Ключевые слова: прогнозная модель, хронические неинфекционные заболевания, болезни системы кровообращения, прогнозирование, факторы риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Долич В.Н., e-mail: vndolich@mail.ru
Для цитирования. Долич В.Н., Комлева Н.Е., Мазилов С.И., Заикина И.В., Осипов Н.О. Способы прогнозирования рисков развития болезней системы кровообращения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):65–77. doi: 10.18699/SSMJ20250506

Methods for predicting the risks of developing cardiovascular diseases

V.N. Dolich[1], N.E. Komleva[1, 2], S.I. Mazilov[1], I.V. Zaikina[1, 3], N.O. Osipov[1]

[1] Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rospotrebnadzor
410022, Saratov, Zarechnaya st., 1a, bld. 1

[2] Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia
410012, Saratov, Bol'shaya Kazach'ya st., 112

[3] Medical University "Reaviz"
410012, Saratov, Verkhniy Rynok st., 10

Abstract

Forecasting the risks of developing cardiovascular diseases (CVD) is one of the priority tasks of modern preventive medicine. One of the promising areas is the use of machine learning methods and mathematical modeling, which allows considering the combined impact of diverse risk factors. Aim of the study was to summarize and analyze research data devoted to methods for predicting the risk of developing CVD. **Material and methods**. The information search was carried out in the PubMed, eLibrary, and CyberLeninka databases for the period from 1961 to 2025. A total of 820 sources were analyzed, of which 68 were included in the review. **Results and discussion**. The review provides an analysis of methods for predicting the development of chronic non-communicable diseases (CVD, prognosis of the ten-year risk of developing CVD and death from them). The development of this area in foreign and domestic medicine is shown in chronological order and the most common methods for predicting the development of circulatory system diseases are presented. The article provides argumentation for the active use of artificial intelligence methods in the field of preventive medicine, which allow processing big data and taking into account various combinations of risk factors. **Conclusions**. To ensure high accuracy of prognostication of CVD, it is important to consider a wide range of risk factors (ethnic, socioeconomic, cultural, behavioral, medical and biological, production process factors) that operate within the framework of a separately studied group.

Key words: predictive model, chronic non-communicable diseases, cardiovascular diseases, prediction, risk factors.

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

Correspondence author. Dolich V.N., E-mail: vndolich@mail.ru

Citation. Dolich V.N., Komleva N.E., Mazilov S.I., Zaikina I.V., Osipov N.O. Methods for predicting the risks of developing cardiovascular diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):65–77. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250506

Введение

Управление рисками развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) является важной задачей современной превентивной медицины [1]. По данным ВОЗ, в 2021 г. они стали причиной смерти 43 млн человек, что составляет 75 % среди всех причин смерти, при этом наибольший вклад в преждевременную смертность вносят болезни системы кровообращения (БСК) [2], которые находятся в тесной связи с метаболическими заболеваниями (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) [3–5].

Крайне важной медико-социальной проблемой является высокая распространенность БСК, связанная с потерей трудоспособности, инвалидностью и преждевременной смертностью, среди работающего населения, что сопровождается огромным экономическим ущербом для систем здравоохранения различных стран [6, 7]. К перспективным и активно развивающимся направлениям профилактической медицины относятся разработка и внедрение прогностических моделей для оценки риска развития БСК и их последствий на основе методов машинного обучения и математического моделирования [8], позволяющих учитывать совокупное воздействие разноплановых факторов риска при прогнозировании БСК [9, 10].

Цель исследования – обобщение и анализ данных исследований, посвященных способам прогнозирования риска развития БСК.

Материал и методы

Информационный поиск проводили по базам данных PubMed, eLibrary и КиберЛенинка с использованием следующих ключевых слов, словосочетаний и их комбинаций: «прогнозная модель», «сердечно-сосудистое здоровье», «сердечно-сосудистые заболевания», «прогноз», «прогноз сердечно-сосудистых заболеваний», «сердечно-сосудистый риск», «модели», «искусственный интеллект», «статистика», «машинное обучение», «cardiovascular diseases», «prognostic model», «risk factors», «models», «statistical», «machine learning». Выполнен поиск за период с 1961 по 2025 г. Проанализировано 820 источников, из которых 68 вошли в обзор (рисунок).

Результаты

Результаты Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study) [11] легли в основу одноименной системы (Framingham Risk Score), которая является одной из первых моделей прогнозирования 10-летнего риска развития БСК, в частности, ишемической болезни сердца и ее осложнений, и нашла широкое применение [12]. Оценка риска базируется на совокупном воздействии медико-социальных и поведенческих факторов образа жизни (пол, возраст, курение, алкоголь, питание, уровень физической активности, ожирение). С целью прогнозирования фатальных

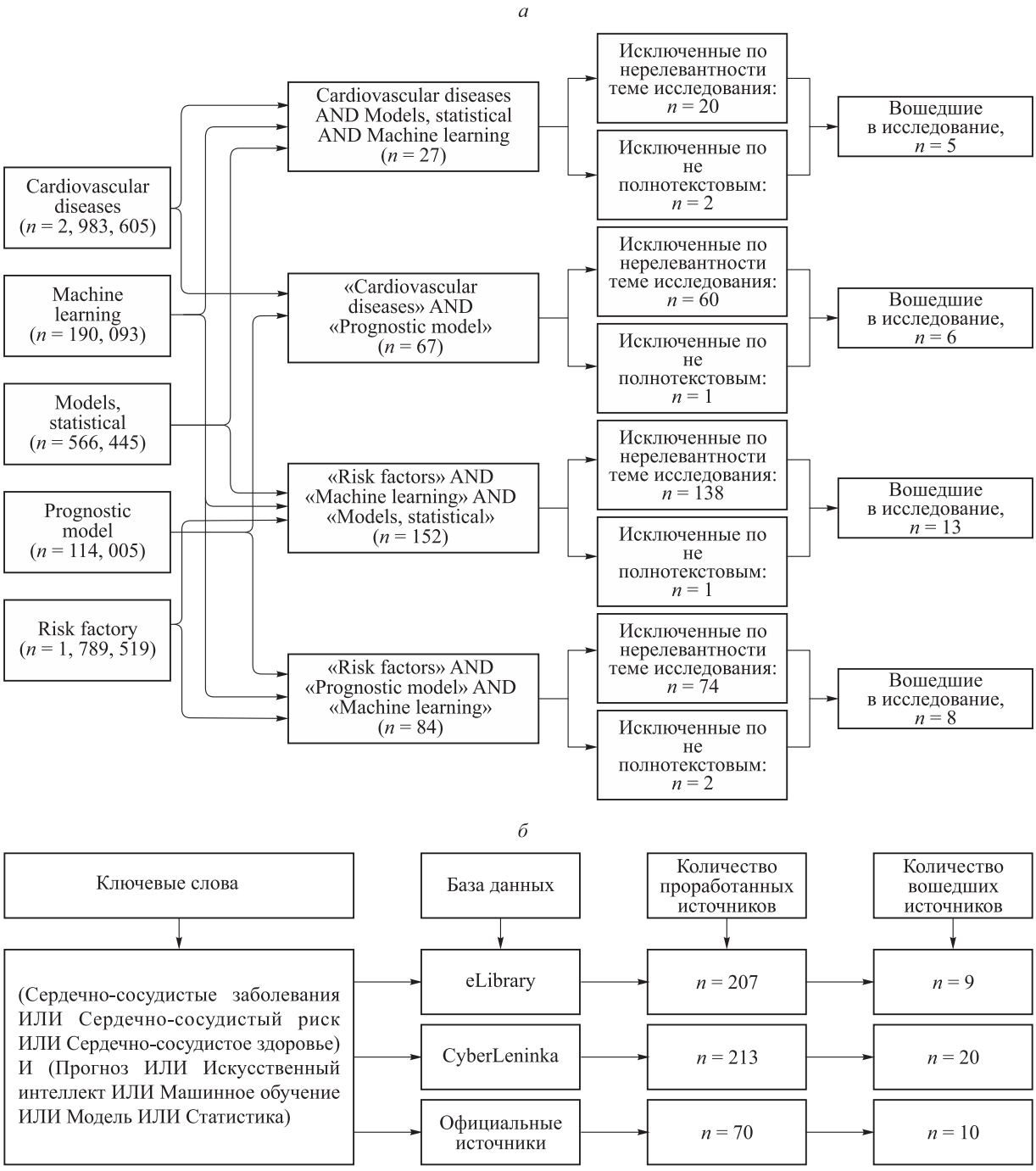


Диаграмма PRISMA о ходе отбора зарубежных (а) и отечественных источников (б)
PRISMA diagram on the process of selecting foreign (a) and domestic sources (б)

исходов от БСК Европейским обществом кардиологов (ESC) разработан SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [13], в основу которого легли результаты масштабных научных исследований (MONICA, «Северная Карелия» и др.) [14, 15].

Шкала Фрамингема была использована в качестве прототипа для таких прогнозных моделей, как Probability of Clinical Event (PCE) [16, 17], Framingham-REGICOR [18], Framingham Wilson, Framingham D'Agostino [19] и др. Результаты, полученные с помощью SCORE, легли в основу систем, разработанных сотрудниками Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России – система «КардиоРиск Эксперт» для оценки индивидуального суммарного 10-летнего риска

неблагоприятных исходов от кардиоваскулярной патологии для населения Российской Федерации и экспертная система ОРИСКОН, предназначенная для оценки риска развития БСК в рамках диспансеризации и профилактических осмотров [20]. Для их разработки применяли расширенный перечень медико-социальных и поведенческих факторов (пол, возраст, курение, систолическое артериальное давление, содержание общего холестерина, уровень образования).

В настоящее время применение методов искусственного интеллекта (машинное обучение, большие данные и пр.) позволяет ставить диагностические возможности на новый уровень [21, 22]. О.С. Кобякова и соавт. демонстрируют возможность использования нейронных сетей (алгоритм многослойного перцептрона, реализованный на платформе IBMWatson), применение которых позволяет с высокой точностью определить вклад комбинаций факторов риска в развитие ХНИЗ [23]. На базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с помощью технологий искусственного интеллекта разработан и апробирован метод дистанционного мониторинга факторов риска развития ХНИЗ на основе холистической цифровой модели знаний о состоянии здоровья, что позволяет формировать чек-лист с рекомендациями о маршруте обследования, информированности о здоровом образе жизни и предоставляет возможность сохранения и передачи данных в формате .txt [24].

В целом за последние несколько десятилетий разработано более 360 моделей прогнозирования риска БСК, большинство из которых строятся на основе шкалы SCORE и Фрамингемской системы [19]; некоторые из них в хронологическом порядке приведены в таблице.

Важным условием при прогнозировании риска развития БСК является учет факторов условий труда. В 1924 г. на I Всесоюзном съезде по профессиональной гигиене Н.А. Вигдорчик обосновал целесообразность изучения вклада профессиональных факторов в структуру общей заболеваемости [42]. Исследование З.М. Кузнецовой и соавт. является одним из первых, в котором говорится о целесообразности выявления приоритетных производственных и непроизводственных факторов рисков [43]. Такие факторы трудового процесса, как нагревающий и охлаждающий микроклимат, пыль, химическое воздействие, шум, вибрация, электромагнитное излучение, тяжесть, напряженность труда, ночной график работы, интенсификация труда, психоэмоциональные перегрузки, стресс на рабочем месте, низкий уровень физической активности и др., вместе с непроизводственными факторами (уровень образования, доход, место проживания, курение, алкоголь, питание, информированность в вопросах здоровьесбережения, уровень физической активности) оказывают синергетическое влияние на здоровье работающих, существенно повышая риск развития БСК [44].

В настоящее время встречается все больше исследований, посвященных оценке риска развития ХНИЗ на основе применения методов прогнозирования, которые учитывают разнообразные комбинации факторов риска, в том числе ассоциированных с профессиональной принадлежностью. В рамках исследования, проведенного во Франции, с помощью модели регрессии Кокса установлена тесная связь риска развития БСК с факторами производственного процесса у работающего населения [45]. В результате анализа данных многоцентрового перспективного

Наиболее распространенные методы прогнозирования ХНИЗ

The most common methods for predicting chronic non-communicable diseases

Метод прогнозирования	Цель применения	Ссылка
1	2	3
Нейроэкспертная система диагностики и прогнозирования рисков сердечно-сосудистых заболеваний	Программа предназначена для дифференциальной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы	[25]
Программа прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников электровозостроения	Программа позволяет прогнозировать вероятность (риск) развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у работников предприятий электровозостроения согласно двум математическим моделям: в зависимости от сосудистого возраста работника и его уровня индивидуального профессионального риска; в зависимости от условий труда (общей вибрации, аэрозолей), наличия заболеваний эндокринной системы и индекса функциональных изменений работника	[26]

Окончание таблицы

1	2	3
Оценка популяционного риска параметров кардиоваскулярного здоровья лиц умственного труда	Программа предназначена для обработки переменных из базы данных «Параметры кардиоваскулярного здоровья лиц умственного труда»	[27]
Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения	Программа позволяет прогнозировать риск развития абдоминальных осложнений у пациентов после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения	[28]
Программа прогноза развития стресс-ассоциированных соматических заболеваний кардиологического профиля у военнослужащих	Программа предназначена для определения прогноза развития стресс-ассоциированных соматических заболеваний кардиологического профиля по результатам психофизиологического и психологического обследований	[29]
Модель интеллектуальной системы оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний работников топливно-энергетического комплекса	Программный продукт предназначен для создания прогнозных интеллектуальных моделей оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе базы данных результатов медицинских осмотров работников компаний топливно-энергетического комплекса и выбора наиболее оптимальной для последующего использования при создании прототипа интеллектуальной системы персонифицированного отбора кандидатов для работы в компаниях топливно-энергетического комплекса на основе оценки риска развития БСК у работников	[30]
Программа для персонифицированного краткосрочного прогноза степени риска летального исхода от болезней системы кровообращения в филиале «Больница» медико-санитарной части Федеральной службы исполнения наказаний России	Программа предназначена для автоматизации прогнозного поиска степени риска коронарной смерти в филиале «Больница» медико-санитарной части Федеральной службы исполнения наказаний России	[31]
Программа для прогнозирования индивидуальной вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе машинного обучения WML. CVD.FRS	Программа представляет собой модель для построения прогноза развития случаев сердечно-сосудистых заболеваний у пациента в течение ближайших 10 лет	[32]
Смарт-экспертная система прогнозирования тромбоэмболии	Программный продукт осуществляет прогностическую оценку риска возникновения и развития тромбоэмболии в процессе ведения больного в до- и послеоперационный периоды	[33]
Framingham Risk Score	Прогноз 10-летнего риска развития БСК	[34, 35]
CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)	Оценка риска БСК у молодых людей в возрасте от 18 до 30 лет в США	[36, 37]
Framingham Wilson	Прогноз 10-летнего риска развития ишемической болезни сердца	[38]
Framingham D'Agostino	Прогноз 10-летнего риска развития БСК	[19, 39]
Framingham-REGICOR	Прогноз 10-летнего риска развития БСК	[18]
Systematic Coronary Risk Evaluation «SCORE»	Прогноз 10-летнего риска развития смерти от БСК	[13]
ASCVD risk score (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)	Оценка 10-летнего риска развития атеросклероза	[40]
«China-PAR» (Prediction for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in China)	Прогнозирование 10-летних рисков атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний	[19, 41]

исследования CARDIA для повышения точности прогнозирования пятилетнего риска развития гипертонической болезни обоснована целесообразность включения в логистическую регрессию данных о расовой принадлежности, о профессиональной деятельности, в том числе о психосоциальных факторах рабочей среды [46]. Предпринимаются попытки разработки качественно новых способов прогнозирования, учитывающие сочетанное воздействие медико-социальных факторов образа жизни и специфику условий труда для разных рабочих групп. Так, на основе применения метода Байеса и анализа Вальда разработан отечественный способ расчета прогностического коэффициента риска развития атеросклероза у работников угольной промышленности [47].

Несмотря на широкое многообразие существующих прогнозных моделей и прочих способов оценки риска развития БСК, следует учитывать наличие условий, способных повлиять на достоверность прогностической значимости. Одним из препятствий к достижению высокой точности прогнозирования является недостаточно полный учет возможных факторов риска. Так, разрабатываемые способы оценки риска развития БСК среди работающих во вредных условиях труда учитывают сочетанное воздействие факторов производственного процесса (стаж, шум, общая вибрация, микроклимат, тяжесть труда, химическое воздействие) [48–50], в то время как непроизводственные факторы (социально-экономические, медико-биологические, образ жизни и т.д.), как правило, при прогнозировании производственно-обусловленных заболеваний не принимаются во внимание.

Другим препятствием к достижению высокой точности прогнозирования рисков может являться отсутствие учета количественной и качественной специфики анализируемых выборок. Примером этому могут служить результаты ряда исследований, согласно которым прогностическая значимость моделей, производных от шкалы SCORE и Фрамингемской системы, существенно различается в разнородных популяционных группах, что указывает на необходимость адаптации данных способов оценки риска с учетом популяционных особенностей [35, 51–53]. Попытки применения некоторых европейских моделей (PCE, AHA, Framingham D'Agostino, Framingham Wilson) на других этнических группах (население Восточной Азии) показали переоценку риска развития БСК [19]. При этом модель 10-летнего прогнозирования риска развития БСК China-PAR, валидированная и адаптированная с учетом уникальных характеристик китайского населения (генетический фактор, особенности питания и другие факторы образа жизни), показала более точные прогнозы риска БСК [41]. С другой стороны, результаты исследования, проведенного в Японии в 2025 г., показали высокую эффективность американской прогнозной модели ASCVD для оценки риска БСК среди японских работников [40]. При этом авторы все же указывают на целесообразность адаптации данного метода оценки риска с учетом национальной специфики условий труда изучаемых выборок с целью повышения прогностической значимости.

Помимо популяционных особенностей крайне важно учитывать специфику различных групп внутри населения, среди которых проблема распространенности БСК имеет высокую актуальность. Так, Американской кардиологической ассоциацией в 2022 г. опубликованы данные исследования, цель которого заключалась в оценке риска развития БСК у женщин с наличием в анамнезе осложнений во время беременности (преждевременные роды, потеря беременности, отслойка плаценты и мертворождение и т.д.) [54]. Для проведения сравнительного анализа авторами применялись два варианта шкалы Фрамингема, один из которых состоял из классического набора факторов риска, а второй был дополнен переменными, отражающими неблагоприятный исход беременности. Показано, что учет осложнений беременности в анамнезе в качестве дополнительного фактора, включенного в шкалу Фрамингема, позволяет с более высокой точностью прогнозировать риск развития БСК среди женщин [54]. Одна из причин снижения ценности прогностических способов может быть обусловлена попыткой переноса полученных результатов прогноза внутри локальной выборки на всю популяционную группу [55]. Таким образом, для совершенствования прогнозирования развития БСК, что является актуальной задачей превентивной медицины, необходимо активное выявление и научное обоснование факторов риска, а также учет связей между ними [20, 24, 56–60].

Важное условие, которое необходимо учитывать для качественного прогнозирования рисков, заключается в активно меняющейся социально-экономической, эпидемиологической, политической обстановке, что требует регулярного обновления данных с целью адаптации прогнозных моделей к новым условиям. Так, результаты некоторых отечественных исследований свидетельствуют о низкой прогностической ценности шкалы SCORE, что может быть обусловлено

сменой научной парадигмы и применением для стратификации риска устаревшей информации [61–64]. Кроме того, в систематическом обзоре J.A. Damen et al. приведен ряд производных моделей прогнозирования риска БСК, при этом фактическая полезность большинства из них остается неясной из-за методологических недостатков и отсутствия должной валидации [12]. Исходя из этого, авторы предлагают объединить сильные стороны существующих моделей оценки рисков и адаптировать их к особенностям конкретных изучаемых групп с учетом добавления новых предикторов развития БСК. В систематическом обзоре M.A.E. Binuya et al. на основании анализа статей, опубликованных с 2000 по 2022 г. и посвященных моделям клинического прогнозирования, обоснована важность оценки валидности до их клинического внедрения [65].

Таким образом, совершенствование методологии прогнозирования рисков развития БСК является одной из приоритетных задач современной профилактической медицины, для реализации которой необходим учет воздействия комплекса различных факторов, находящихся в сложных взаимодействиях: социально-экономических, медико-социальных, образа жизни, трудового процесса [44, 66, 67]. Важно отметить, что поиск новых подходов к прогнозированию рисков здоровью является одной из концептуальных задач, в решении которой необходимо учитывать ряд ключевых условий для повышения точности оценки рисков с целью разработки эффективных мер профилактики заболеваний в различных социальных группах, включая работающее население [68].

Заключение

Каждый из применяемых методов прогнозирования рисков развития БСК для повышения достоверности необходимо адаптировать с учетом характерных популяционных и внутригрупповых особенностей изучаемой выборки. Важным условием обеспечения высокой точности прогнозирования является учет широкого спектра факторов риска (этнических, социально-экономических, культурных, поведенческих, медико-биологических), действующих в рамках отдельно изучаемой группы. Так, при разработке прогностической модели БСК среди работающего населения крайне важно учитывать не только медико-социальные, поведенческие факторы образа жизни, но и факторы производственного процесса, которые вносят значительный вклад в развитие заболеваний у лиц данной группы.

Список литературы / References

1. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Cheng S., Delling F.N., … American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950

2. Global Burden of Disease Collaborative Network, Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021) Results (2024, Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME) (World Health Organization. Noncommunicable diseases. Available at: clck.ru/3P9MTT

3. Xu C., Zhang P., Cao Z. Cardiovascular health and healthy longevity in people with and without cardiometabolic disease: A prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;45:101329. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101329

4. Khan S.S., Coresh J., Pencina M.J., Ndumele C.E., Rangaswami J., Chow S.L., Palaniappan L.P., Sperling L.S., Virani S.S., Ho J.E., … American Heart Association. Novel prediction equations for absolute risk assessment of total cardiovascular disease incorporating cardiovascular-kidney-metabolic health: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(24):1982–2004. doi: 10.1161/CIR.0000000000001191

5. Aryal B., Price N.L., Suarez Y., Fernández-Hernando C. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease. *Trends Mol. Med*. 2019;25(8):723–734. doi: 10.1016/j.molmed.2019.05.010

6. Газимова В.Г., Шастин А.С., Дубенко С.Э., Курбанова Н.А., Мажаева Т.В., Цепилова Т.М., Рузаков В.О. Опыт использования результатов периодических медицинских осмотров для оценки риска развития болезней системы кровообращения. *Профилакт. мед.* 2022;25(5):61–66. doi: 10.17116/profmed20222505161

Gazimova V.G., Shastin A.S., Dubenko S.E., Kurbanova N.A., Mazhaeva T.V., Tsepilova T.M., Ruzakov V.O. Experience of using the results of periodic medical examinations to assess the risk of developing diseases of the circulatory system. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2022;25(5):61–66. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed20222505161

7. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Мед. труда и пром. экол.* 2019;59(9):527–532. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532

Bukhtiyarov I.V. Current state and main directions of preservation and strengthening of health of the working population of Russia. *Meditsina truda i promysh-*

lennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2019;(9):527–532. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-527-532

8. Щелкова О.Ю., Яковлева М.В., Еремина Д.А., Шиндриков Р.Ю., Круглова Н.Е., Горбунов И.А., Демченко Е.А. О разработке системной (биопсихосоциальной) модели прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ч. 1. *Обозрение психиатрии и мед. психол*. 2023;57(2):62–74. doi: 10.31363/2313-7053-2023-731

Shchelkova O.Yu., Iakovleva M.V., Eremina D.A., Shindrikov R.Yu., Kruglova N.E., Gorbunov I.A., Demchenko E.A. On the development of a systemic (biopsychosocial) prediction model for cardiovascular disease. Part I. *Obozreniye psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology.* 2023;57(2):62–74. [In Russian]. doi: 10.31363/2313-7053-2023-731

9. Yu Y., Sun Y., Yu Y., Wang Y., Chen C., Tan X., Lu Y., Wang N. Life's essential 8 and risk of non-communicable chronic diseases: Outcome-wide analyses. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2024;137(13):1553–1562. doi: 10.1097/CM9.0000000000002830

10. Feigl A.B., Goryakin Y., Devaux M., Lerouge A., Vuik S., Cecchini M. The short-term effect of BMI, alcohol use, and related chronic conditions on labour market outcomes: a time-lag panel analysis utilizing european SHARE dataset. *Plos One*. 2019;14(3):e0211940. doi: 10.1371/journal.pone.0211940

11. Kannel W.B., Dawber T.R., Kagan A. Revotskie N., Stokes J. 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* 1961;55:33–50. doi: 10.7326/0003-4819-55-1-33

12. Damen J.A., Hooft L., Schuit E., Debray T.P., Collins G.S., Tzoulaki I., Lassale C.M., Siontis G.C., Chiocchia V., Roberts C., … Moons K.G. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*. 2016;353:i2416. doi: 10.1136/bmj.i2416

13. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetière P., Jousilahti P., Keil U., … SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease inEurope: the SCORE project. *Eur. Heart. J*. 2003;24(11):987–1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3

14. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J. Clin. Epidemiol*. 1988;41(2):105–114. doi: 10.1016/0895-4356(88)90084-4

15. Пуска П., Вартиайнен Э., Лаатикайнен Т., Йоусилахти П., Паавола М. Проект «Северная Карелия»: от Северной Карелии до проекта национального масштаба. Хельсинки: Университет Хельсинки, 2011. 291 с.

Puska P., Vartiainen E., Laatikainen T., Jousilahti P., Paavola M. North Karelia Project: from North Karelia to a national scale project. Helsinki: Helsinki University Press, 2011. 291 p. [In Russian].

16. Anderson T.S., Wilson L.M., Sussman J.B. Atherosclerotic cardiovascular disease risk estimates using the predicting risk of cardiovascular disease events equations. *JAMA Intern. Med.* 2024;184(8):963–970. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.1302

17. Medina-Inojosa J.R., Somers V.K., Garcia M., Thomas R.J., Allison T., Chaudry R., Wood-Wentz C.M., Bailey K.R., Mulvagh S.L., Lopez-Jimenez F. Performance of the ACC/AHA pooled cohort cardiovascular risk equations in clinical practice. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2023;82(15):1499–1508. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.018

18. Ramos R., Solanas P., Cordón F., Rohlfs I., Elosua R., Sala J., Masiá R., Faixedas M.T., Marrugat J. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med. Clin. (Barc.).* 2003;121(14):521–526. doi: 10.1016/s0025-7753(03)74007-x

19. Zhiting G., Jiaying T., Haiying H., Yuping Z., Qunfei Y., Jingfen J. Cardiovascular disease risk prediction models in the Chinese population – a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1608. doi: 10.1186/s12889-022-13995-z

20. Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д., Пустеленин А.В. Российская экспертная система ОРИСКОН – оценка риска основных неинфекционных заболеваний. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт*. 2013;12(4):51–55. doi: 10.15829/1728-8800-2013-4-51-55

Shalnova S.A., Kalinina A.M., Deev A.D., Pustelenin A.V. Russian expert system ORISKON – assessment of the major non-communicable disease risk. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013;12(4):51–55. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2013-4-51-55

21. Averbuch T., Sullivan K., Sauer A., Mamas M.A., Voors A.A., Gale C.P., Metra M., Ravindra N., Van Spall H.G.C. Applications of artificial intelligence and machine learning in heart failure. *Eur. Heart J. Digit. Health*. 2022;3(2):311–322. doi: 10.1093/ehjdh/ztac025

22. Yoon M., Park J.J., Hur T., Hua C.H., Hussain M., Lee S., Choi D.J. Application and potential of artificial intelligence in heart failure: past, present, and future. *Int. J Heart Fail.* 2023;6(1):11–19. doi: 10.36628/ijhf.2023.0050

23 Кобякова О.С., Старовойтова Е.А., Толмачев И.В., Бразовский К.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Альмикеева А.А., Файзулина Н.М., Балаганская М.А. Вклад комбинаций факторов риска в развитие

хронических неинфекционных заболеваний. *Соц. аспекты здоровья населения*. 2020;66(5):1. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-5-1

Kobyakova O.S., Starovoitova E.A., Tolmachev I.V., Brazovsky K.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Almikeeva A.A., Fayzulina N.M., Balaganskaya M.A. Contribution of combined risk factors into development of chronic non-communicable diseases. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health.* 2020;66(5):1. [In Russian]. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-5-1

24. Селивёрстов П.В., Гриневич В.Б., Шаповалов В.В., Крюков Е.В. Повышение эффективности скрининга хронических неинфекционных заболеваний с использованием технологий на основе искусственного интеллекта. *Лечащий Врач*. 2024;(4):97–104. doi: 10.51793/OS.2024.27.4.014

Seliverstov P.V., Grinevich V.B., Shapovalov V.V., Kryukov E.V. Improving the effectiveness of screening for chronic noncommunicable diseases using artificial intelligence-based technologies. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2024;(4):97–104. [In Russian]. doi: 10.51793/OS.2024.27.4.014

25. Черепанов Ф.М., Ясницкий Л.Н. Нейроэкспертная система диагностики и прогнозирования рисков сердечно-сосудистых заболеваний. Пат. 2017662410 РФ; опубл. 07.11.2017.

Cherepanov F.M., Yasnitskiy L.N. Neuro-expert system for diagnostics and prediction of cardiovascular disease risks. Patent 2017662410 RF; published 07.11.2017. [In Russian].

26. Конторович Е.П., Дроботя Н.В., Горблянский Ю.Ю., Яковлева Н.В., Понамарева О.П., Власенко Е.А. Программа прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников электровозостроения. Пат. 2018660469 РФ; опубл. 23.08.2018.

Kontorovich E.P., Drobotya N.V., Gorblyanskij Yu.Yu., Yakovleva N.V., Ponamareva O.P., Vlasenko E.A. Program for predicting the risk of developing cardiovascular diseases in electric locomotive construction workers. Patent 2018660469 RF; published 23.08.2018. [In Russian].

27. Серебрякова В.Н., Кавешников В.С. Оценка популяционного риска параметров кардиоваскулярного здоровья лиц умственного труда. Пат. 2017618003 РФ; опубл. 20.07.2017.

Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S. Assessment of population risk of cardiovascular health parameters in mentally ill individuals. Patent 2017618003 RF; published 20.07.2019. [In Russian].

28. Белов Д.В., Бейфус А.В., Фокин А.А., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П. Калькулятор риска абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Пат. 2018618055 РФ; опубл. 09.07.2018.

Belov D.V., Bejfus A.V., Fokin A.A., Garbuzenko D.V., Lukin O.P. Calculator of the risk of abdominal complications after coronary artery bypass grafting under artificial circulation. Patent 2018618055 RF; published 09.07.2018. [In Russian].

29. Серова Ю.С., Фетцова Л.Н., Колосова А.Г., Золкин А.Л., Кухталев В.В., Порожников П.А., Ятманов А.Н. Программа прогноза развития стресс-ассоциированных соматических заболеваний кардиологического профиля у военнослужащих. Пат. 2025616181 РФ; опубл. 13.03.2025.

Serova Yu.S., Fettsova L.N., Kolosova A.G., Zolkin A.L., Kukhtalev V.V., Porozhnikov P.A., Yatmanov A.N. Program for predicting the development of stress-associated somatic diseases of the cardiac profile in military personnel. Patent 2025616181 RF; published 13.03.2025. [In Russian].

30. Решетникова Ю.С., Косачев Д.В., Каткова А.Л., Брынза Н.С., Курмангулов А.А., Потапов А.П., Слащева Д.М. Модель интеллектуальной системы оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний работников топливно-энергетического комплекса. Пат. 2024691078 РФ; опубл. 19.12.2024.

Reshetnikova Yu.S., Kosachev D.V., Katkova A.L., Brynza N.S., Kurmangulov A.A., Potapov A.P., Slashcheva D.M. Model of an intelligent system for assessing the risk of cardiovascular diseases in workers in the fuel and energy complex. Patent 2024691078 RF; published 19.12.2024. [In Russian].

31. Дюжева Е.В., Пономарёв С.Б., Горохов М.М., Сенько О.В., Кузнецова А.В. Программа для персонифицированного краткосрочного прогноза степени риска летального исхода от болезней системы кровообращения в филиале «Больница» медико-санитарной части ФСИН России. Пат. 2018616954 РФ; опубл. 09.06.2018.

Dyuzheva E.V., Ponomaryov S.B., Gorokhov M.M., Sen'ko O.V., Kuznetsova A.V. A program for personalized short-term forecasting of the degree of risk of death from diseases of the circulatory system in the "Hospital" branch of the medical and sanitary unit of the Federal Penitentiary Service of Russia. Patent 2018616954 RF; published 09.06.2018. [In Russian].

32. Новицкий Р.Э. Программа для прогнозирования индивидуальной вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний на основе машинного обучения WML.CVD.FRS. Пат. 2020660298 РФ; опубл. 01.09.2020.

Novitskiy R.E. A program for predicting the individual probability of developing cardiovascular diseases based on machine learning WML.CVD.FRS. Patent 2020660298 RF; published 01.09.2020. [In Russian].

33. Артёменко М.В., Добровольский И.И. Смарт-экспертная система прогнозирования тромбоэмболии. Пат. 2020614110 РФ; опубл. 26.03.2020.

Artyomenko M.V., Dobrovol'skiy I.I. Smart expert system for thromboembolism prediction. Patent 2020614110 RF; published 26.03.2020. [In Russian].

34. Gallacher J.E., Yarnell J.W., Butland B.K. Type A behaviour and prevalent heart disease in the Caerphilly study: increase in risk or symptom reporting*? J. Epidemiol. Community Health*. 1988;42(3):226–231. doi: 10.1136/jech.42.3.226

35. Eichler K., Puhan M.A., Steurer J., Bachmann L.M. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *Am. Heart J*. 2007;153(5):722–731: doi: 10.1016/j.ahj.2007.02.027

36. Chantarat T., McGovern P.M., Enns E.A., Hardeman R.R. Predicting the onset of hypertension for workers: does including work characteristics improve risk predictive accuracy? *J. Hum. Hypertens.* 2023;37(3):220–226. doi: 10.1038/s41371-022-00666-0

37. Lloyd-Jones D.M., Lewis C.E., Schreiner P.J., Shikany J.M., Sidney S., Reis J.P. The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) study: JACC Focus Seminar 8/8. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;78(3):260–277. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.022

38. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837–1847. doi: 10.1161/01.cir.97.18.1837

39. D'Agostino R.B., Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M., Kannel W.B. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579

40. Kurogi K., Yura S., Moriyama K., Tsuda E., Yoshida N., Ito M. Assessment of the application of atherosclerotic disease risk scores in the workplace. *Sangyo Eiseigaku Zasshi*. 2025;67(1):9–25. doi: 10.1539/sangyoeisei.2024-022-B

41. Yang X., Li J., Hu D., Chen J., Li Y., Huang J., Liu X., Liu F., Cao J., Shen C., … Gu D. Predicting the 10-year risks of atherosclerotic cardiovascular disease in chinese population: The China-PAR Project (Prediction for ASCVD Risk in China). *Circulation*. 2016;134(19):1430–1440. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022367

42. Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость и ее доказательность. *Мед. труда и пром. экол*. 2007;(10):1–9.

Denisov E.I., Chesalin P.V. Occupationally related morbidity and its evidence. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2007;(10):1–9. [In Russian].

43. Кузнецова З.М., Ползик Е.В., Даниленко И.И. Прогнозирование развития сердечно-сосудистых заболеваний у работников, занятых управленческим трудом. *Гигиена и сан*. 1993;(1):23–25.

Kuznetsova Z.M., Polzik E.V., Danilenko I.I. Forecasting the development of cardiovascular diseases in employees engaged in managerial work. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 1993;(1):23–25.

44. Шастин А.С., Газимова В.Г., Гусельников С.Р., Стамиков Н.И., Бахтерева Е.В. Заболеваемость работников металлургического предприятия по результатам периодических медицинских осмотров и анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности. *Мед. труда и экол. человека*. 2022;(4):46–64. doi: 10.24411/2411-3794-2022-10404

Shastin A.S., Gazimova V.G., Guselnikov S.R., Stamikov N.I., Bakhtereva E.V. Morbidity among metallurgists by the results of periodic health checkups and the analysis of temporary disability. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology.* 2022;(4):46–64. [In Russian]. doi: 10.24411/2411-3794-2022-10404

45. Meneton P., Lemogne C., Herquelot E., Bonenfant S., Czernichow S., Ménard J., Goldberg M., Zins M. Primary cardiovascular disease risk factors predicted by poor working conditions in the GAZEL cohort. *Am. J. Epidemiol*. 2017;186(7):815–823. doi: 10.1093/aje/kwx152

46. Perng W., Aris I.M., Slopen N., Younoszai N., Swanson V., Mueller N.T., Sauder K.A., Dabelea D. Application of life's essential 8 to assess cardiovascular health during early childhood. *Ann. Epidemiol*. 2023;80:16–24. doi: 10.1016/j.annepidem.2023.02.004

47. Филимонов Е.С., Коротенко О.Ю. Система прогнозирования атеросклероза на основе выявления наиболее значимых факторов риска у работников основных профессий угольной промышленности юга Кузбасса. *Мед. в Кузбассе*. 2022;21(3):80–85. doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-80-85

Filimonov E.S., Korotenko O.Yu. Atherosclerosis prediction system based on the identification of the most significant risk factors in workers of the main professions of the coal industry in the South of Kuzbass. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass.* 2022;21(3):80–85. [In Russian]. doi: 10.24412/2687-0053-2022-3-80-85

48. Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Муромцева Г.А. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации. М.: Медиа Сфера, 2016. 111 с. doi: 10.17116/profmed-2016metod01

Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Muromtseva G.A. Epidemiological monitoring of

risk factors for chronic noncommunicable diseases in practical healthcare at the regional level. Methodological recommendations. Moscow, 2016. 111 p. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed2016metod01

49. Власова Е.М., Полевая Е.А., Порошина М.М., Тиунова М.И., Алексеев В.Б. Особенности факторов риска развития производственно обусловленной патологии у работников металлургического производства. *Мед. труда и пром. экол*. 2019;(11):926–930. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-11-926-930

Vlasova E.M., Polevaya E.A., Poroshina M.M., Tiunova M.I., Alekseev V.B. Features of risk factors of development of the production caused pathology at workers of metallurgical production. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(11):926–930. [In Russian]. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-11-926-930

50. Устинова О.Ю., Власова Е.М., Носов А.Е., Костарев В.Г., Лебедева Т.М. Оценка риска развития сердечно-сосудистой патологии у шахтеров, занятых подземной добычей хромовой руды. *Анал. риска здоровью*. 2018;(3):94–103. doi: 10.21668/health.risk/2018.3.10

Ustinova O.Yu., Vlasova E.M., Nosov A.E., Kostarev V.G., Lebedeva T.M. Assessment of cardiovascular pathology risk in miners employed at deep chrome mines. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2018;(3): 94–103. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2018.3.10

51. Ramsay S.E., Morris R.W., Whincup P.H., Papacosta A.O., Thomas M.C., Wannamethee S.G. Prediction of coronary heart disease risk by Framingham and SCORE risk assessments varies by socioeconomic position: results from a study in British men. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011;18(2):186–193. doi: 10.1177/1741826710389394

52. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob. Health.* 2019;7(10):e1332–e1345. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30318-3

53. Gopal D.P., Usher-Smith J.A. Cardiovascular risk models for South Asian populations: a systematic review. *Int. J. Public Health.* 2016;61(5):525–534. doi: 10.1007/s00038-015-0733-4

54. Saei Ghare Naz M., Sheidaei A., Aflatounian A., Azizi F., Ramezani Tehrani F. Does adding adverse pregnancy outcomes improve the framingham cardiovascular risk score in women? Data from the Tehran Lipid and Glucose Study. *J. Am. Heart Assoc*. 2022;11(2):e022349. doi: 10.1161/JAHA.121.022349

55. Zwaard A.V., Geraedts A., Norder G., Heymans M.W., Roelen C.A.M. Framingham score and work-related variables for predicting cardiovascular disease in the working population. *Eur. J. Public Health.* 2019;29(5):832–837. doi: 10.1093/eurpub/ckz008

56. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Распространенность сочетания артериальной гипертонии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт*. 2021;20(4):2865. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2865

Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2865. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2865

57. Freisling H., Viallon V., Lennon H., Bagnardi V., Ricci C., Butterworth A.S., Sweeting M., Muller D., Romieu I., Bazelle P., Ferrari P. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *BMC Med.* 2020;18(1):5. doi: 10.1186/s12916-019-1474-7

58. Yang S., Han Y., Yu C., Guo Y., Pang Y., Sun D., Pei P., Yang L., Chen Y., Du H., … China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Development of a model to predict 10-year risk of ischemic and hemorrhagic stroke and ischemic heart disease using the China Kadoorie Biobank. *Neurology*. 2022;98(23):e2307–e2317. doi: 10.1212/WNL.0000000000200139

59. Чулков В.С., Ленец Е.А., Гаврилова Е.С., Минина Е.Е., Поздеева В.А., Уколов Н.Д. Гендерные различия в кардиометаболических факторах риска у лиц молодого возраста. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболев.* 2021;10(S2):94–98. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-94-98

Chulkov V.S., Lenets E.A., Gavrilova E.S., Minina E.E., Pozdeeva V.A., Ukolov N.D. Gender differences in cardiometabolic risks among young adults. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(S2):94–98. [In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-94-98

60. Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(4):99–104. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-99-104

Shapovalova E.B., Maksimov S.A., Artamonova G.V. Gender differences of cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(4):99–104. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-99-104

61. Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Толкунова К.М., Алиева А.С., Ротарь О.П., Артемов Н.Н., Шальнова С.А., … Шляхто Е.В. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в

российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Рос. кардиол. ж*. 2022;27(5):5006. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5006

Erina A.M., Usoltsev D.A., Boyarinova M.A., Kolesova E.P., Moguchaya E.V., Tolkunova K.M., Alieva A.S., Rotar O.P., Artemov N.N., Shalnova S.A., … Shlyakhto E.V. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5006

62. Безрукова Г.А., Новикова Т.А. Применение современных цифровых технологий в предиктивной аналитике факторов риска преждевременной смерти от социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы). *Здравоохр. Рос. Федерации.* 2022;66(6):484–490. doi: 10.47470/0044-197X-2022-66-6-484-490

Bezrukova G.A., Novikova T.A. The use of modern digital technologies in predictive analysis of risk factors for premature death due to socially significant non-communicable diseases (literature review). *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii = Health Care of the Russian Federation*. 2022;66(6):484–490. [In Russian]. doi: 10.47470/0044-197X-2022-66-6-484-490

63. Шальнова С.А. Драпкина О.М., Концевая А.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Метельская В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Литинская О.А., Покровская М.С. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт*. 2021;20(4):32–41. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2940

Shalnova S.A., Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Metelskaya V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):32–41. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2940

64. Берштейн Л.Л., Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.В., Сайганов С.А. Оценка точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE и ультразвуковой визуализации атеросклеротической бляшки среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга: данные среднесрочного наблюдения. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(5):20–25. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-20-25

Bershtein L.L., Golovina A.E., Katamadze N.O., Bondareva E.V., Saiganov S.A. Evaluating of the accurasy of cardiovascular events predicting using SCORE scale and ultrasound visualization of atherosclerotic plaque in patients of multi-disciplinary hospital in Saint-Petersburg: medium-term monitoring data. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):20–25. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-20-25

65. Binuya M.A.E., Engelhardt E.G., Schats W., Schmidt M.K., Steyerberg E.W. Methodological guidance for the evaluation and updating of clinical prediction models: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2022; 22:316. doi: 10.1186/s12874-022-01801-8

66. Зайцева Н.В., Онищенко Г.Г., Май И.В., Шур П.З. Развитие методологии анализа риска здоровью в задачах государственного управления санитарно-эпидемиологическим благополучием населения. *Анал. риска здоровью*. 2022;(3):4–20. doi: 10.21668/health.risk/2022.3.01

Zaitseva N.V., Onishchenko G.G., May I.V., Shur P.Z. Developing the methodology for health risk assessment within public management of sanitary-epidemiological welfare of the population. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2022;(3):4–20. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2022.3.01

67. Лебедева-Несевря Н.А., Кирьянов Д.А., Барг А.О. Оценка сочетанного воздействия социальных и производственных факторов риска на здоровье работников предприятия порошковой металлургии по результатам эпидемиологических исследований. *Здоровье населения и среда обитания*. 2010;(11): 44–46.

Lebedeva-Nesevrya N.A., Kiryanov D.A., Barg A.O. Assessment of a combined impact of social and occupational risk factors on health of powder metallurgy workers according to data of epidemiological studies. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2010;(11): 44–46. [In Russian].

68. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы и перспективы развития методологии анализа риска в условиях современных вызовов безопасности для здоровья населения Российской Федерации. *Анал. риска здоровью*. 2023;(4):4–18. doi: 10.21668/health.risk/2023.4.01

Onishchenko G.G. Development of the risk analysis methodology given the current safety challenges for public health in the Russian Federation: vital issues and prospects. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2023;(4):4–18. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2023.4.01

Сведения об авторах:

Долич Владимир Николаевич, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru
Комлева Наталия Евгеньевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru
Мазилов Святослав Игоревич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@yandex.ru
Заикина Инна Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru
Осипов Никита Олегович, ORCID: 0009-0002-3955-7781, e-mail: 20inustice02@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir N. Dolich, ORCID: 0000-0002-8980-5117, e-mail: vndolich@mail.ru
Nataliya E. Komleva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4099-9368, e-mail: NEKomleva@yandex.ru
Svyatoslav I. Mazilov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8220-145X, e-mail: smazilov@yandex.ru
Inna V. Zaikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4234-7056, e-mail: innaza2@mail.ru
Nikita O. Osiporv, ORCID: 0009-0002-3955-7781, e-mail: 20inustice02@gmail.com

Поступила в редакцию 16.05.2025
После доработки 30.06.2025
Принята к публикации 16.09.2025

Received 16.05.2025
Revision received 30.06.2025
Accepted 16.09.2025

УДК 61:004 DOI: 10.18699/SSMJ20250507
Обзор литературы / Review article

Возможности применения блокчейн-технологий в сфере здравоохранения

А.В. Кавешников, Д.С. Брагин, В.Х. Ваизов, В.С. Кавешников

НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Резюме

Статья посвящена анализу возможностей использования блокчейн-технологий (БТ) для решения отраслевых задач в области здравоохранения. Первоначально созданные для поддержки криптовалютных операций, БТ обладают рядом ключевых характеристик, включая защиту записей от изменений, прозрачность транзакций, децентрализованную архитектуру. Эти свойства обусловливают значительный потенциал БТ для применения в медицинской сфере. Основные области применения включают такие направления, как управление медицинскими данными, телемедицина, фармацевтическая логистика, клинические исследования и медицинское страхование. В рамках управления медицинскими данными БТ способствуют решению проблем фрагментации и безопасности данных, обеспечивая единый доступ к электронным медицинским картам. Примеры успешных проектов, таких как Guardtime и Medicalchain, демонстрируют эффективность БТ для хранения и обмена данными. В рамках телемедицины блокчейн гарантирует безопасность удаленных консультаций, как показано в проектах Patientory и Robomed Network. В фармацевтике технология помогает отслеживать цепочки поставок и противодействовать контрафакту, что реализовано в платформах Mediledger и Blockpharma. Перспективы развития БТ в здравоохранении остаются многообещающими, особенно в сочетании с такими направлениями, как персонализированная медицина и искусственный интеллект. Однако, несмотря на преимущества БТ, их внедрение сталкивается с рядом проблем, включая высокую стоимость, энергозатратность, трудности масштабирования и законодательные барьеры. Кроме того, важным аспектом является необходимость «культурной адаптации» к данным технологиям среди медицинских работников и пациентов. В заключение, блокчейн-технологии обладают значительным потенциалом для трансформации здравоохранения, но их успешное внедрение требует решения технических, организационных и нормативных вопросов, а также активного участия всех заинтересованных сторон.

Ключевые слова: блокчейн, технологии, медицинская информационная система, медицинские данные, электронная медицинская карта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Кавешников В.С., e-mail: kaveshnikov29@yandex.ru
Для цитирования. Кавешников А.В., Брагин Д.С., Ваизов В.Х., Кавешников В.С. Возможности применения блокчейн-технологий в сфере здравоохранения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):78–90. doi: 10.18699/SSMJ20250507

The possibilities of blockchain technologies application in the healthcare sector

A.V. Kaveshnikov, D.S. Bragin, V.Kh. Vaizov, V.S. Kaveshnikov

Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a

Abstract

The article is addressed to analysis of possibilities and prospects for integration of blockchain technologies (BT) in the healthcare sector. BT, originally developed for cryptocurrencies, offers unique advantages such as decentralization, data immutability, transparency and security, which makes it especially relevant for medical sphere. Key applications include medical data management, telemedicine, pharmaceutical logistics, clinical research, and health insurance. In medical data management, BT solves the problems of data fragmentation and security by providing unified access to electronic medical records and protecting them from unauthorized access. Examples of successful projects such as

Guardtime and Medicalchain demonstrate efficiency of BT application for data storage and exchange. In telemedicine, blockchain guarantees security of remote consultations, as shown in the Patientory and Robomed Network projects. In the pharmaceutical industry, these technologies help to track supply chains and combat counterfeiting, which is implemented in the Mediledger and Blockpharma platforms. The prospects for the development of BT in healthcare remain promising, especially in combination with areas such as personalized medicine and artificial intelligence. However, despite the advantages of BT, their implementation faces a number of challenges, including high cost, energy consumption, scalability difficulties, and legislative barriers. In addition, an important aspect is the need to achieve «cultural adaptation» to these technologies among medical professionals and patients. In conclusion, blockchain technologies have significant potential to transform healthcare, but their successful implementation requires addressing technical, organizational, and regulatory issues, as well as the active participation of all stakeholders.

Key words: blockchain, technologies, medical information system, medical data, electronic medical record.

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

Correspondence author. Kaveshnikov V.S., e-mail: kaveshnikov29@yandex.ru

Citation. Kaveshnikov A.V., Bragin D.S., Vaizov V.Kh., Kaveshnikov V.S. The possibilities of blockchain technologies application in the healthcare sector. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):78–90. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250507

Введение

В последние годы технология блокчейн (blockchain) (БТ) привлекла значительное внимание в различных отраслях, включая здравоохранение. Блокчейн, первоначально разработанный для совершения операций с криптовалютой Bitcoin, является децентрализованным реестром, в котором записанные данные не могут быть изменены, что особенно важно в медицинской сфере, где конфиденциальность и защита информации являются приоритетными. Цифровизация здравоохранения РФ является важнейшей задачей на ближайшую перспективу. БТ могут значительно изменить управление медицинскими данными (МД), повысить степень защиты персональной информации, оптимизировать логистику фармацевтических поставок, клинических исследований, расширить возможности телемедицины [1–3].

По данным аналитического агентства Research Nester, мировой рынок блокчейна в здравоохранении в 2025 г. ожидается на уровне 2,34 млрд, а к концу 2037 г. превысит 1,35 трлн долларов. Основными драйверами внедрения БТ в мире и нашей стране являются рост объема и утечек данных в медицинской сфере, увеличение потребности в усиленной защите данных, повышение расходов на цифровую трансформацию [4]. Современный период характеризуется экспоненциальным ростом объемов данных в здравоохранении с прогнозируемыми темпами увеличения на 48 % ежегодно. Этот беспрецедентный рост сопровождается значительной трансформацией профиля киберугроз, выражающейся в учащении и масштабировании атак на медицинские информационные системы. Особую озабоченность вызывает стремительное внедрение медицинских устройств с интегрированными модулями интернета вещей (IoT). Согласно аналитическим прогнозам, их количество будет устойчиво увеличиваться в ближайшие годы. Исследования кибербезопасности свидетельствуют, что более 80 % используемых в здравоохранении IoT-устройств содержат критические уязвимости, делающие их потенциальными целями для киберпреступников. В нашей стране проблемы кибербезопасности приобретают еще большую актуальность. Число атак на Россию в последнее время возросло тысячекратно [5]. Очевидно, что традиционные подходы к обеспечению информационной безопасности больше не удовлетворяют актуальным требованиям защиты МД в условиях экспоненциально растущих массивов информации и киберугроз [6]. Данные обстоятельства диктуют необходимость пересмотра существующих парадигм управления МД и перехода к более совершенным технологическим решениям.

Настоящее исследование направлено на анализ литературы, адресованной современным возможностям применения БТ в здравоохранении. Поиск релевантных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием тематических запросов: в русскоязычной базе применялись сочетания терминов «блокчейн» с «медицина» или «здравоохранение», в англоязычной – «blockchain» с «healthcare» или «medicine». Всего идентифицировано 152 публикации в eLIBRARY.RU и 179 в PubMed, из которых для анализа отобраны наиболее соответствующие тематике работы с учетом их ин-

формативности и актуальности. В рамках данной статьи рассматриваются концептуальные основы БТ и их специфические особенности применительно к сфере здравоохранения, а также анализируются конкретные примеры использования БТ для решения актуальных отраслевых задач. Особое внимание уделено таким направлениям, как управление электронными медицинскими картами (ЭМК), организация телемедицинских консультаций, клинические исследования, контроль фармацевтической логистики и обеспечение безопасности МД. Полученные результаты позволяют комплексно оценить существующий потенциал внедрения БТ в медицинскую практику, выявить текущие ограничения их применения и определить наиболее перспективные направления для дальнейших научных исследований в данной междисциплинарной области.

Определение блокчейна

БТ представляет собой инновационную децентрализованную архитектуру хранения данных, обеспечивающую фиксацию и верификацию всех транзакционных операций между участниками сети. В отечественной научной литературе для обозначения БТ преимущественно используется термин «распределенный реестр» [6], что более точно отражает ее сущностные характеристики. Технологическая основа системы заключается в организации хранения данных в виде последовательной цепочки криптографически защищенных блоков, где каждый последующий блок содержит хеш-сумму предыдущего, что обеспечивает неразрывность и неизменяемость всей цепочки записей. В каждом блоке хранятся записи вместе со вспомогательной информацией. По мере добавления новых блоков с записями о последних транзакциях объем цепочки растет, и время записи в блоке неразрывно связано с самими данными. В этой системе каждый участник представлен узлом, который содержит всю актуальную информацию и взаимодействует с другими узлами. Узлы могут добавлять новые записи в конец списка и информировать друг друга об изменениях в списке. Все авторизованные участники сети получают равноправный доступ к распределенному реестру и коллективно выполняют функции верификации (консенсус-механизм) [6–8].

БТ обладают рядом фундаментальных свойств, определяющих их уникальность и потенциал для применения в различных сферах, включая здравоохранение. *Децентрализованная архитектура* обеспечивает распределенное хранение данных, исключая необходимость в едином центре управления. Вместо этого информация дублируется на множестве узлов сети, что повышает отказоустойчивость системы и снижает риски, связанные с уязвимостью централизованных хранилищ. Важным свойством является *неизменяемость* данных: после добавления блока в цепочку его содержимое не может быть изменено или удалено, что гарантирует сохранность и актуальность информации. Это свойство особенно важно в медицине, где целостность данных имеет критическое значение. *Прозрачность* блокчейна позволяет всем авторизованным участникам сети просматривать данные, обеспечивая открытость и подотчетность. *Конфиденциальность* может поддерживаться за счет криптографических методов, таких как шифрование. Это создает баланс между доступностью информации и защитой персональных данных, способствуя доверию работающим на основе БТ медицинским приложениям. *Безопасность* обеспечивается за счет комбинации криптографических технологий, включая хеширование и цифровые подписи. Медицинские данные в блокчейне шифруются, маркируются временными метками и добавляются в хронологическом порядке. Интересной возможностью являются *смарт-контракты,* которые представляют собой самоисполняющиеся алгоритмы, запрограммированные на автоматическое выполнение условий договора при соблюдении заранее определенных критериев. В медицине они могут использоваться для автоматизации процессов, таких как управление доступом к МД, контроль соблюдения протоколов лечения и др. Их исполнение исключает влияние человеческого фактора, снижая риски ошибок, мошенничества или вмешательства третьих сторон. На текущий момент выделяют два основных вида блокчейна – частный и публичный, также рассматривают гибридный и консорциум-блокчейн. Гибридные БТ обладают значительным потенциалом для хранения и безопасного обмена МД, сочетая преимущества публичных и приватных блокчейн-сетей [2, 3, 5, 7, 9, 10].

Применение блокчейн-технологий в сфере здравоохранения

Управление медицинскими данными

В настоящее время управление МД является одной из наиболее перспективных областей применения БТ в медицине. Основные проблемы в сфере цифрового здравоохранения – фрагментация, дублирование и разрозненность МД. Информация о пациентах часто хранится в разных учреждениях, что затрудняет доступ к полной

истории болезни и может приводить к недоучету клинически значимой информации в различных лечебно-диагностических ситуациях. Традиционные системы управления МД часто страдают от проблем интероперабельности, безопасности и конфиденциальности. Для решения этих проблем возможно применение БТ, обеспечивающих безопасный и децентрализованный способ хранения и обмена МД [1, 2, 9, 11].

Проблема безопасного хранения и обмена ЭМК представляет собой актуальный вызов для систем здравоохранения во всем мире. Блокчейн-решения обеспечивают принципиально новый уровень защиты МД, исключающий возможность их несанкционированного изменения и обеспечивающий при этом безопасный доступ к истории болезни из любого медицинского учреждения. Такие возможности становятся достижимыми благодаря распределенной архитектуре хранения информации, которая устраняет зависимость от конкретного лечебного заведения и обеспечивает целостность данных на глобальном уровне [2, 3, 11, 12]. Наиболее целесообразным вариантом использования БТ является создание единой базы ЭМК, что позволит собирать и хранить все истории болезни пациента. Благодаря унификации данных в такой системе значительно вырастет доступность информации о пациенте, так как сейчас она хранится только в компьютере врача или отдельной медицинской информационной системе. Блокчейн позволяет создать единую базу ЭМК, доступную пациентам и медицинским работникам. Пациенты могут контролировать доступ к своим данным, предоставляя медицинским специалистам временные ключи («токены») [9]. Это обеспечивает прозрачность и контроль над использованием МД [12]. Формирование единого информационного пространства на основе БТ позволяет реализовать эффективную систему поддержки врачебных решений, организовать полноценный статистический учет, обеспечить прозрачность и надежность медицинской статистики [13].

БТ могут улучшить интероперабельность между различными медицинскими системами и учреждениями [2, 11]. Стандартизация данных и протоколов обмена данными является ключевым фактором для успешной реализации БТ в этой области [1]. БТ используют криптографические методы для защиты МД от несанкционированного доступа и изменений [2, 3, 9]. Это особенно важно в свете растущего числа кибератак на медицинские учреждения. Данные технологии могут быть использованы для верификации достоверности и подлинности медицинских документов с помощью смарт-контрактов. Это позволяет исключить подделку рецептов и других медицинских документов [10].

Приведем несколько известных примеров того, как можно использовать БТ для управления МД. В Эстонии в рамках государственной электронной системы «e-Estonia» в сфере здравоохранения реализован проект Guardtime [14] под девизом «Здравоохранение меняется, и технологии меняются вместе с ним» [15]. В нем БТ «KSI» используется для защиты государственных данных, включая электронные медицинские записи. Распределенная архитектура системы обеспечивает интеграцию новых сервисов и эффективное взаимодействие между различными базами данных. Разработанная платформа предоставляет гражданам возможность через персональные ЭМК получать комплексные услуги не только в сфере здравоохранения, но и в нотариальном, а также банковском секторе. Каждое обращение в медицинское учреждение сопровождается обновлением ЭМК, генерацией уникального хеша и регистрацией данных в распределенном реестре. Данный механизм обеспечивает высокий уровень безопасности, прозрачность и возможность верификации всех изменений, вносимых в медицинские записи пациентов [7, 9].

Успешно применяется БТ-платформа Medicalchain – децентрализованный реестр МД, имеющий интерфейс для подключения специализированных приложений, включая системы телемедицинских консультаций. В данной системе реализована идея единого цифрового пространства, в котором врачи, клиники, диагностические подразделения и прочие получают доступ к актуальной версии ЭМК пациента, что исключает риски потери данных или их несанкционированного изменения. Функциональные возможности системы дифференцированы по категориям пользователей [7].

Платформы DokChain и Bitfury представляют собой современное блокчейн-решение для безопасного хранения, управления и верификации МД. Основные усилия проектов направлены на создание устойчивой к взлому системы хранения персональных данных [16, 17, 18]. MedRec – еще одна распределенная система управления медицинскими записями, разработанная в Массачусетском технологическом институте. Ее ключевыми особенностями являются устойчивость к кибератакам, а также предоставление пациентам возможности полного управления своими МД [1, 7, 17].

Healthchain представляет собой инновационную БТ-платформу для хранения и управления электронными медицинскими записями. Платформа обеспечивает пациентам доступ к МД, ос-

нащена удобным интерфейсом, отображающим актуальную информацию о состоянии здоровья, предоставляет персонализированные медицинские рекомендации. Предусмотрен доступ к данным не только для пациентов, но и медицинских учреждений, фармацевтических компаний, научно-исследовательских организаций [6].

Несколько специализированных БТ-платформ для медицинской отрасли разработано консорциумом Hashed Health. ProCredEx – настраиваемая система верификации профессиональных данных медицинского персонала. Внедрение данной системы в медицинских учреждениях способствует ускорению адаптации новых сотрудников, снижению административных расходов, оперативному обновлению профессиональной информации, устранению дублирующих процессов [19, 20]. Bramble – цифровая площадка для оказания и получения медицинских услуг. В данной системе поставщики могут предлагать медицинские услуги с подробным описанием, стоимостью и условиями оказания. К ключевым преимуществам платформы относится расширение рынка за счет привлечения проверенных поставщиков, возможность выбора услуг на основе цены, качества и репутации, интеграция со страховыми продуктами [19, 20]. Платформа Signal Stream предназначена для автоматизации взаимодействия различных организаций здравоохранения. Система обеспечивает сбор данных из различных источников, генерацию отчетов и предоставление медицинским учреждениям достоверной информации. Основные преимущества платформы включают снижение административной нагрузки, возможность мониторинга исполнения контрактов в режиме реального времени [19, 20].

Другие примеры блокчейн-проектов в сфере управления МД включают MEDIS [21], GEM [22], PatientTruth, CareX, Humantiv, Medoplex [17]. Среди отечественных проектов следует отметить опыт ОАО «Медицина» в применении БТ для организации электронного документооборота, а также сети медицинских центров «Открытая клиника», где данная технология используется для оптимизации системы оказания медицинских услуг [23].

Телемедицина

Современное развитие телемедицинских технологий требует создания надежных механизмов защиты при обмене медицинской информацией как между пациентами и врачами, так и в процессе междисциплинарного взаимодействия специалистов. БТ могут гарантировать целостность и безопасность записей о консультациях, прозрачность и конфиденциальность обмена медицинской информацией. Блокчейн-проект Patientory предоставляет полный набор инструментов для работы, включая безопасный доступ, хранение и управление МД, а также контролируемый обмен этой информацией с медицинскими специалистами. Система объединяет данные из различных источников в единое защищенное пространство. Технологическая основа платформы построена на использовании смарт-контрактов. Пациенты могут не только напрямую взаимодействовать с поставщиками медицинских услуг, но и участвовать в обсуждении вопросов здоровья с другими пользователями. Такой подход способствует улучшению координации лечения, повышению медицинской грамотности населения и росту качества медицинской помощи [20, 24].

Doc.ai – отечественный стартап, представляющий собой сочетание двух перспективных технологий – блокчейна и искусственного интеллекта. Платформа осуществляет комплексную оценку физиологического состояния пациентов по запросу. Система способна вести естественно-языковой диалог с пользователями, анализировать многомерные МД, обрабатывать информацию с медицинских устройств. Данный подход способствует переходу к новой парадигме взаимодействия в сфере медицинских исследований и персонифицированного здравоохранения [7]. Open Longevity – инновационный блокчейн-проект, специализирующийся на создании системы диагностики заболеваний и анализа МД. Платформа преследует две основные цели – обеспечение пользователей исчерпывающей информацией о состоянии здоровья и организацию клинических исследований, направленных на решение проблемы преждевременного старения. Уникальность проекта заключается в привлечении пациентов к исследовательскому процессу в разных ролях: часть пользователей финансирует разработки, а другие (включая инвесторов) добровольно участвуют в контролируемых медицинских исследованиях [6, 7]. Robomed Network – отечественная цифровая БТ-платформа, объединяющая пациентов и медицинские учреждения посредством смарт-контрактов. Система предоставляет такие функции, как хранение полной истории болезни, непрерывное отслеживание динамики состояния пациента. После сбора врачом анамнеза система формирует диагностические рекомендации, предоставляет врачу варианты терапевтических решений, выделяет обязательные и корректируемые назначения. Данные проекты демонстрируют новые модели взаимодействия в здравоохранении [7].

TrustedHealth – инновационное телемедицинское блокчейн-решение, в рамках которого

обеспечивается безопасное хранение и управление МД. Ключевой функцией системы является инструмент Trustedoctor, который обеспечивает прямую коммуникацию между пациентом и медицинскими специалистами, позволяет пользователям находить и консультироваться с нужными врачами и гарантирует защищенный обмен медицинской информацией [6]. Symptomatic – блокчейн-платформа, которая специализируется на обработке больших массивов МД и предоставлении телемедицинских услуг [6]. БТ-платформа Guardtime позволяет осуществлять мониторинг состояния медицинского оборудования в реальном времени. Ведение неизменяемого журнала работы устройств дает медицинскому персоналу возможность оперативно выявлять и устранять технические неисправности [14]. Данные платформы демонстрирует эффективное применение распределенных технологий для организации современного телемедицинского сервиса. Clinicoin (США) – децентрализованная платформа, созданная для вознаграждения пациентов за здоровый образ жизни и взаимодействие с медицинскими организациями [25].

Лекарственное обеспечение

Управление логистикой поставки фармацевтических товаров представляет собой сложную задачу, требующую координации между различными участниками, включая производителей, дистрибьюторов, аптеки и медицинские учреждения [2]. Серьезной проблемой, влияющей на здоровье пациентов и экономику здравоохранения, является подделка лекарственных средств. БТ позволяют отслеживать перемещение лекарств от производителя до пациента, обеспечивая прозрачность и контроль на каждом этапе поставок [2, 3, 10]. Это в свою очередь, способствует оптимизации логистики, сокращению времени доставки лекарств, обеспечивая, таким образом, своевременное поступление лекарств пациентам [10]. Также БТ можно применять для проверки подлинности фармацевтических препаратов, предотвращая попадание на рынок поддельных лекарств [2]. Это особенно важно для дорогостоящих и жизненно важных лекарственных препаратов. Смарт-контракты могут использоваться в рамках систем мониторинга и оповещения о ненадлежащих условиях транспортировки (например, несоблюдения определенного температурного диапазона) [17].

Интересно отметить, что идея использования БТ в сфере фармации берет свое начало не из медицинского сектора. В качестве прототипа такой системы можно отметить компанию Walmart, использующую БТ для контроля поставок манго, что позволяет ей сокращать время отслеживания с нескольких дней до нескольких секунд [2]. Другим примером является работающая на основе БТ платформа IBM Food Trust, разработанная для мониторинга движения пищевой продукции от фермы до магазина [2, 17]. Очевидно, аналогичный подход может применяться и для отслеживания товарооборота в фармацевтической сфере. Отметим несколько известных проектов, реализованных в данном секторе.

Mediledger – это платформа, созданная компанией Chronicled, для оптимизации управления снабжением в фармацевтической промышленности. БТ обеспечивают сквозной контроль движения фармацевтической продукции на всех этапах – от производства до конечного потребителя, что гарантирует подлинность лекарственных препаратов и снижает возможность их фальсификации [6, 9, 26]. Система обеспечивает надежную защиту фармацевтического рынка от контрафактной продукции. Blockpharma – французский проект, использующий блокчейн для отслеживания фармацевтических поставок и борьбы с поддельными препаратами. С помощью мобильного приложения пользователи могут проверить подлинность лекарства, сканируя его штрих-код [27]. FarmaTrust разработала быстрое, масштабируемое и безопасное блокчейн-решение для автоматизации отслеживания фармацевтической продукции. Платформа использует децентрализованный реестр для хранения данных о происхождении лекарств, смарт-контракты для автоматизации поставок легальных продуктов и искусственный интеллект для прогнозирования потребностей в фармацевтических препаратах. Данное решение позволяет минимизировать затраты на отслеживание препаратов и интегрируется с существующими корпоративными программными решениями, что помогает избежать дестабилизации рабочих процессов из-за проблем с поставками [28].

Объединенная медицинская корпорация совместно с Внешэкономбанком разработала платформу мониторинга оборота фармацевтических препаратов в лечебных учреждениях. Созданное решение позволяет отслеживать движение дорогостоящих лекарств, закупаемых за счет средств государственного бюджета. БТ обеспечивает надежное хранение информации о препаратах. Пациенты имеют доступ к достоверным данным о выписанных лекарствах, что исключает возможность подмены их наименований или количества. Проект реализован в ряде структурных подразделений новгородской областной клинической больницы [28]. Другие примеры стартапов в

фармацевтической сфере – BlockVerify, Merck, Modum [17].

Геномные данные

Во многом подобно ЭМК, БТ могут стать инструментом для управления доступом к существующим базам генетических данных, позволяя напрямую взаимодействовать собственникам таких данных (частные лица) и покупателям (научно-исследовательские организации, фармацевтические компании). Блокчейн объединяет разрозненные геномные записи, решая проблемы совместимости, обеспечивает безопасный доступ к информации, что способствует повышению прозрачности, снижению затрат, оптимизации обмена данными. Примеры использования БТ для разработок в данном секторе включают Nebula Genomics [29], Shivom [30], Zenome [31], LunaDNA, EncrypGen, Macrogen [17].

Nebula Genomics разрабатывает блокчейн-платформу для хранения, обмена и обработки больших биомедицинских данных. Физические лица могут хранить на платформе свои геномные данные и использовать блокчейн для их прямого обмена или продажи на рынке геномной информации. Полный контроль владельцев над своими данными, разрешениями повышает прозрачность и решает вопросы конфиденциальности. Технологическое решение платформы направлено на снижение затрат за счет прямых транзакций между владельцами и покупателями данных, с возможностью предоставления субсидий на секвенирование для лиц с определенными характеристиками, интересующими исследователей. В платформе реализован криптографический обмен данными, ведение неизменяемого журнала транзакций, улучшенная доступность данных за счет интеграции информации из множества источников [17, 29].

LunaDNA позволяет частным лицам присоединяться к своей блокчейн-сети и получать криптотокены, представляющие доли в компании, в обмен на предоставление своих данных. Исследователи платят за доступ к агрегированным данным, а доходы распределяются между участниками в виде дивидендов. Платформа не предоставляет услуги по секвенированию генома, но в порядке сотрудничества принимает данные от других компаний и использует БТ для обеспечения владения данными и ведения неизменяемого журнала транзакций [17]. Другие компании, такие как Shivom, Zenome, EncrypGen и Macrogen, также используют БТ для обеспечения возможности владения и управления геномными данными. Платформы сосредоточены на безопасном обмене данными, неизменяемых записях транзакций и предоставлении возможности монетизировать данные, сохраняя конфиденциальность [17, 30].

В целом, преимущества использования БТ-платформ в данной сфере включают снижение затрат за счет отсутствия посредников, повышение прозрачности благодаря криптографической безопасности и неизменяемым журналам транзакций, а также расширение прав собственников данных. Существующие решения направлены на демократизацию обмена геномными данными, обеспечивая конфиденциальность, безопасность и справедливую компенсацию для владельцев данных, одновременно способствуя исследованиям и инновациям в этой области [17].

Клинические исследования

Клинические исследования требуют сбора и анализа большого объема данных, а также обеспечения их целостности и конфиденциальности. БТ могут способствовать оптимизации процессов в области клинических исследований, обеспечивая неизменность и целостность данных, а также защиту интеллектуальной собственности [3]. Это особенно важно при проведении многоцентровых исследований в условиях роста их сложности и стоимости. В рамках управления данными БТ позволяют создать децентрализованную базу для хранения информации, связанной с клиническими исследованиями. Это обеспечивает прозрачность и доступ к данным для всех заинтересованных сторон, включая исследователей, регуляторов и пациентов. Важным преимуществом блокчейна является обеспечение неизменяемости данных, что повышает доверие к результатам клинических исследований и способствует увеличению достоверности научных результатов [1].

Инновационная БТ-платформа GlobalLabs разработана специально для медицинских специалистов и исследователей. Ее основная идея – создание единой базы данных научных кадров с подробным описанием их компетенций и профессиональных навыков. Платформа выполняет функцию посредника между исследователями в области биологии и медицины, научными и медицинскими учреждениями. Ключевой особенностью GlobalLabs является предоставление научным организациям возможности находить специалистов под конкретные исследовательские задачи. Данное решение способствует оптимизации процессов формирования научных коллективов и организации медицинских исследований [6]. Примером успешного применения БТ в данной области также служит платформа MediBloc [32].

Значительный интерес представляют возможности применения БТ для оптимизации процессов, связанных с получением информированного согласия (ИС) пациентов на участие в клинических исследованиях [9]. Существующая практика работы с ИС часто страдает от таких проблем, как ошибки заполнения и частое обновление форм, несанкционированные изменения, что усугубляется необходимостью повторного получения ИС при возникновении новых обстоятельств. БТ предоставляют решение, создавая неизменяемый, помеченный временем журнал ИС, позволяя участникам контролировать, управлять и отзывать свое согласие в режиме реального времени. С помощью смарт-контрактов возможна автоматизация данных процессов, что гарантирует соответствие нормативным требованиям, помогает соблюдать этические и юридические стандарты [17].

Несколькими блокчейн-проектами предложены технологические решения для обработки ИС в клинических исследованиях. Verifiable Audit Trail отслеживает взаимодействия с МД в реальном времени, предоставляя распределенный реестр, который фиксирует цель и использование данных, повышая доверие и прозрачность в медицинских исследованиях [33]. В проекте Hu-manity.co на базе БТ разработано мобильное приложение, позволяющее пользователям управлять и монетизировать свое согласие на обмен МД [17]. На платформе Bitfury предложено решение на основе БТ для обновления ИС, обеспечивающее прозрачность и подотчетность в исследованиях. Отчасти схожий функционал реализован на платформе HealthVerity [34]. Проект BlockTrial предлагает решение, которое позволяет пациентам назначать разрешения для доступа к данным, а исследователям – осуществлять запрос на данные. Еще одним примером является прототип БТ, созданный на основе Hyperledger Fabric для управления ИС пациентов в сторонних смарт-приложениях, собирающих МД. Платформа позволяет пользователям предоставлять и отзывать согласие для определенных типов данных и периодов, предлагая детальный контроль над обменом данными [17, 35].

В целом, блокчейн-решения упрощают процессы управления ИС, повышают уровень доверия между участниками и исследователями, обеспечивают прозрачность, безопасность, эффективность, соблюдение этических и юридических требований.

Медицинское страхование

БТ могут помочь в решении ряда технических проблем в сфере медицинского страхования. Они обеспечивают высокий уровень безопасности и конфиденциальности персональных МД, а также прозрачность и отслеживаемость транзакций. Данные технологии могут оптимизировать процессы страхования, сокращая затраты и повышая прозрачность. Это особенно важно в свете растущей стоимости услуг в данной сфере. Смарт-контракты могут автоматизировать процесс обработки страховых требований, сокращая время и затраты на обработку. Также БТ могут быть использованы для предотвращения случаев мошенничества в страховании, а также улучшения взаимодействия между страховыми компаниями и пациентами, обеспечивая доступность информации о страховых полисах и выплатах [10].

В рамках ряда БТ-проектов предложены технологические решения, направленные на решение ключевых проблем в сфере медицинского страхования за счет оптимизации процессов, повышения прозрачности и эффективности. Одним из таких примеров является пилотная блокчейн-платформа Insurechain, автоматизирующая страховые выплаты в одном из подразделений страховой компании Metlife в Сингапуре. Приложение Vitana, работающее на данной платформе, обеспечивает финансовую защиту беременных женщин с риском гестационного диабета. БТ позволяет оформить полис за несколько минут и автоматически получить страховую выплату без участия пациента [28]. B3i, швейцарский консорциум страховых компаний, использует БТ для автоматизации страховых выплат [36]. Благодаря смарт-контрактам такие платформы, как DokChain [16, 17], позволяют автоматизировать обработку страховых претензий, обеспечивая проверку статуса в режиме реального времени, идентификацию ошибок и мгновенные расчеты платежей. Это сводит к минимуму задержки и бюрократические препоны. Такие стартапы, как GEM [22] и Payspan [37], также используют БТ для сокращения времени урегулирования претензий и улучшения связи между плательщиком и поставщиком услуг; MedicalChain, Medoplex, CareX и BlockRx создают рынки МД, позволяя пациентам напрямую оплачивать услуги с помощью криптотокенов и снижая зависимость от страховых посредников. Эти инновации направлены на повышение доверия, снижение затрат и повышение эффективности систем медицинского страхования [17].

Известные блокчейн-проекты в сфере здравоохранения

Well-known blockchain projects in the healthcare sector

Сфера применения	Проекты
Управление медицинскими данными	Healthchain [6], Medicalchain [7], Guardtime [14], DokChain [17], MedRec [17], PatientTruth, CareX, Humantiv, Medoplex [17], Bitfury [18], Hashed Health [19], ProCredEx [19], Bramble [19], Signal Stream [19], MEDIS [21], GEM [22]
Телемедицина и удаленные консультации	Open Longevity [6], Symptomatic [6], TrustedHealth [6], Doc.ai [7], Robomed Network [7], Patientory [24], Guardtime [14], Clinicoin [26]
Лекарственное обеспечение	BlockVerify, Merck, Modum [17], Mediledger [25], Blockpharma [27], Farma-Trust [28], Объединенная медицинская корпорация и ВЭБ [28]
Геномные данные	LunaDNA [17], EncrypGen [17], Macrogen [17], Nebula Genomics [29], Shivom [30], Zenome [31],
Клинические исследования	GlobalLabs [6], Hu-manity.co [17], BlockTrial [17], Bitfury [18], MediBloc [32], Verifiable Audit Trail [33], HealthVerity [34], Hyperledger Fabric [35]
Медицинское страхование	DokChain [17], MedicalChain, Medoplex, CareX, BlockRx [17], GEM [22], Insu-rechain/Vitana (Metlife) [28], B3i [36], Payspan [37]

Примеры известных блокчейн-проектов, реализованных в сфере здравоохранения, приведены в таблице.

Преимущества и недостатки БТ в здравоохранении

Преимущества

Как уже упоминалось, основные достоинства БТ включают распределенную архитектуру системы управления МД, в которой не предусмотрен единый контролирующий центр, но все участники процесса имеют равные права доступа к информации. Распределенное хранение данных на множестве узлов гарантирует их доступность и повышает устойчивость к повреждениям и кибератакам. Важным преимуществом БТ является невозможность произвольного изменения уже сделанных записей при хранении и передаче МД. Это достигается преемственностью и хронологической маркировкой блокчейн-записей, а также криптографическим шифрованием. БТ обеспечивают пациентам полный контроль над своими МД через систему ключей и смарт-контрактов. Прозрачность блокчейн-систем создает атмосферу доверия среди всех участников медицинского процесса, а встроенные механизмы верификации позволяют проверять достоверность данных без доступа к их содержимому – это особенно ценно для контроля логистики фармацевтических поставок [7]. Суммируя вышесказанное: к основным преимуществам БТ относятся высокий уровень безопасности и защиты данных, возможность управления доступом к данным самим пациентом, ускорение операций за счет автоматизации процессов страхования и документооборота, снижение расходов за счет сокращения затрат на посредников и администрирование.

Недостатки

Энергозависимость. Наиболее распространенным типом блокчейна является алгоритм, основанный на консенсусе Proof-of-Work, обладающий высокой вычислительной сложностью транзакций, что делает данную технологию энергозатратной и дорогостоящей [2, 38].

Масштабируемость. Данный аспект является серьезным ограничением БТ. В случае перегруженности базы такого типа скорость транзакций и передачи данных существенно снижается, вплоть до нескольких часов на выполнение одной транзакции [38].

Подверженность кибератакам. Несмотря на существенное повышение безопасности передачи и хранения МД, наблюдаемое при использовании данной технологии, блокчейн может быть подвержен различным видам компьютерных атак, таким как DDoS или «Атака 51 %». В статье [39] описаны успешно реализованные «фишинговые» атаки на использующую цифровую систему блокчейн, в результате которых были утрачены важные данные или изъяты средства.

Проблемы внедрения

К сожалению, стоит признать, что не все блокчейн-проекты в секторе здравоохранения получили дальнейшее развитие. Этому способствовало несколько причин. Существенное значение имели законодательные барьеры. Поскольку БТ все еще относительно новы, правовые основы их использования в сфере здравоохранения на текущий

момент до конца не разработаны. Многие новые технологические решения не смогли вписаться с существующие нормативно-правовые рамки, что затруднило их введение в эксплуатацию. Серьезные трудности возникали при интеграции БТ с действующими в сфере здравоохранения цифровыми решениями. Отчасти этому способствовали сложности взаимодействия, а также присущее отрасли здравоохранения консервативное отношение к внедрению новых технологий [40–42]. Многие организации здравоохранения воздерживались от полного внедрения БТ ввиду высоких затрат на внедрение и обслуживание. Кроме того, развитию и устойчивости этих стартапов препятствовало недостаточное финансирование и инвестиции [40]. Хотя БТ повышают безопасность и устойчивость к взлому, все же существует риск утечки или нарушения целостности данных пациентов. Многие проекты не смогли адекватно решить проблемы конфиденциальности и безопасности данных на децентрализованной платформе, что приводило к снижению доверия и в конечном итоге прекращению деятельности [42]. Таким образом, хотя БТ и обладают значительным потенциалом для трансформации здравоохранения, работа ряда проектов была прекращена из-за проблем с законодательством, интеграцией, конфиденциальностью данных, финансовых ограничений, резистентности к изменениям в консервативной и сложно организованной системе здравоохранения.

Важно отметить и факторы, способствующие успеху действующих БТ-проектов. Успешные проекты отдают приоритет достижению так называемого «культурного сдвига» – изменению отношения к БТ в организациях здравоохранения. Это включает в себя обучение заинтересованных сторон преимуществам данных технологий и преодоление резистентности к изменениям. Значительная часть медицинских работников не обладает достаточными знаниями о принципах работы БТ, что вызывает у них обоснованные сомнения относительно целесообразности их применения в клинической практике. С другой стороны, и пациенты могут не доверять передачу своих МД блокчейн-платформам, что обусловлено сохраняющимися опасениями относительно надежности защиты персональной информации и возможных рисков ее несанкционированного использования [7, 11, 18, 43, 44].

Также замечено, что конкретизация ситуаций, в которых блокчейн может принести пользу, имеет решающее значение. Проекты с четко определенными целями с большей вероятностью будут соответствовать целям организации и демонстрировать ощутимые преимущества. Первостепенное значение имеет внедрение надежных систем безопасности и обеспечение конфиденциальности данных пациентов. Сквозное шифрование и децентрализованное управление идентификацией помогает в укреплении доверия между пользователями. Важнейшее значение также имеет бесшовная интеграция БТ с существующими цифровыми системами. Медицинские организации часто проявляют осторожность при внедрении БТ, опасаясь сложностей, связанных с интеграцией новой системы в существующую инфраструктуру. Проекты, в которых разрабатываются решения, совместимые с существующей в здравоохранении инфраструктурой, чаще достигают успешного внедрения своих продуктов. Разработка надежных протоколов обмена данными обеспечивает совместимость и минимизирует сбои. Более широкому принятию БТ способствуют функции, направленные на соблюдение правовых аспектов, а также прозрачное, отслеживаемое управление данными. На начальных этапах, однако, для эффективного внедрения БТ медицинские организации могут столкнуться с необходимостью оперативно ориентироваться в сложных правовых и нормативных вопросах [43, 45].

Таким образом, основными вызовами в отношении БТ в настоящее время являются высокая стоимость внедрения, проблемы масштабируемости, совместимости, законодательные барьеры. Для успешного внедрения блокчейн-проектов первостепенное значение имеют такие аспекты, как «культурная адаптация», четкие цели, надежные меры безопасности, бесшовная системная интеграция, соблюдение законодательства, обеспечение прозрачности данных.

Перспективы развития

Закономерно, что практическое внедрение БТ происходит быстрее в сферах логистики, туризма, экономики и банковских услуг [6]. Однако данные технологии могут способствовать решению ряда ключевых проблем и в медицинской сфере, в частности – улучшить управление МД, повысить интероперабельность, защиту конфиденциальной информации, оптимизировать логистику фармацевтического снабжения, помочь в борьбе с фальсификацией лекарственных средств. В настоящее время продолжается рост доверия к БТ. Вместе с тем существует риск преувеличения значимости данных технологий и попыток внедрения в ситуациях, для которых уместны более консервативные технологические решения. На текущий момент БТ нельзя считать до конца разработанными, и для их успешного применения необходи-

мо решить ряд нормативных, технических и организационных проблем, среди которых – высокие расходы на внедрение, законодательные барьеры, масштабируемость, совместимость, кибербезопасность, сложность системы [12, 40].

Несмотря на существующие вызовы, перспективы внедрения БТ в медицину остаются многообещающими. Эта технология может стать основой для качественного прорыва в здравоохранении, включая такие области, как персонализированная медицина, интернет медицинских вещей и искусственный интеллект. Использование блокчейна для хранения ЭМК повысит безопасность и сохранность данных пациентов, объединит разрозненные базы в единую систему и сделает более прозрачным взаимодействие между пациентами, врачами, медицинскими учреждениями и страховыми компаниями. Децентрализованное хранение данных обеспечит их «портативность» и передаст контроль над личной информацией в руки пациентов. БТ способны ускорить переход к персонализированной медицине, так как в базах данных будет храниться информация обо всех эпизодах взаимодействия пациента с медицинскими учреждениями, включая анамнез перенесенных заболеваний, наследственность, результаты осмотров, лабораторных анализов, диагностических и лечебных процедур, а также реакцию на различные препараты. Это упростит анализ качества медицинской помощи и позволит пациентам получать более качественные услуги благодаря перспективному сокращению технологических издержек.

Ожидается, что в ближайшие годы блокчейн станет неотъемлемой частью медицинских информационных систем, повышая их безопасность и эффективность. Перспективы успешного внедрения блокчейн-решений в сфере здравоохранения могут быть связаны с развитием гибридных блокчейн-систем, сочетающих децентрализованное управление с возможностью регуляторного контроля, созданием общих стандартов для взаимодействия медицинских блокчейн-платформ, улучшением масштабируемости, совместимости, снижением энергозатратности технологии. Успешное внедрение БТ возможно при активном участии всех заинтересованных сторон, включая медицинских работников, пациентов, регуляторов и разработчиков. Только при таком комплексном подходе блокчейн сможет реализовать свой потенциал и стать инструментом для трансформации сферы здравоохранения.

Список литературы / References

1. Saeed H., Malik H., Bashir U., Ahmad A., Riaz S., Ilyas M., Bukhari W.A., Khan M.I.A. Blockchain technology in healthcare: A systematic review. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266462. doi: 10.1371/journal.pone.0266462

2. Agbo C.C., Mahmoud Q.H., Eklund J.M. Blockchain technology in healthcare: a systematic review. *Healthcare (Basel).* 2019;7(2):56. doi: 10.3390/healthcare7020056

3. Elangovan D., Long C.S., Bakrin F.S., Tan C.S., Goh K.W., Yeoh S.F., Loy M.J., Hussain Z., Lee K.S., Idris A.C., Ming L.C. The use of blockchain technology in the health care sector: systematic review. *JMIR Med. Inform.* 2022;10(1):e17278. doi: 10.2196/17278

4. Технология блокчейна на рынке здравоохранения: размер мирового рынка, прогноз и основные тенденции на 2025–2037 гг. Режим доступа: clck.ru/3P8qyx

Blockchain technology in the healthcare market: global market size, forecast and main trends for 2025–2037. Available at: clck.ru/3P8qyx [In Russian].

5. Хлопотов Р.С. Технологии защиты конфиденциальных медицинских данных в информационной системе врача-нутрициолога. *Изв. Тул. гос. ун-та. Техн. н.* 2023;(5):31–41. doi: 10.24412/2071–6168–2023–5–31–32

Khlopotov R.S. Technologies for protecting confidential medical data in the construction of an information system of a nutritionist. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskiye nauki = Izvestiya Tula State University. Technical sciences.* 2023;(5):31–41. [In Russian]. doi: 10.24412/2071–6168–2023–5–31–32

6. Андреева О.Н. Перспективы использования технологии блокчейн в медицине. *Вестн. соврем. цифр. технол.* 2020;(2):36–41.

Andreeva O.N. Prospects for the use of blockchain technology in medicine. *Vestnik sovremennyh tsifrovykh tekhnologiy = Journal of Modern Digital Technologies.* 2020;(2):36–41. [In Russian].

7. Литвин А.А., Коренев С.В., Князева Е.Г., Литвин В.А. Возможности блокчейн-технологии в медицине (обзор). *Соврем. технол. в мед.* 2019;11(4):191–199. doi: 10.17691/stm2019.11.4.21

Litvin A.A., Korenev S.V., Knyazeva E.G. The possibilities of blockchain technology in medicine (Review). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine.* 2019;11(4):191–199. [In Russian]. doi: 10.17691/stm2019.11.4.21

8. Dong S., Abbas K., Li M., Kamruzzaman J. Blockchain technology and application: an overview. *PeerJ. Comput. Sci.* 2023;9:e1705. doi: 10.7717/peerj-cs.1705

9. Petre A., Hai N. Opportunities and challenges of blockchain technology in the healthcare industry. *Med.*

Sci. (Paris). 2018;34(10):852–856. doi: 10.1051/medsci/2018204

10. Вишняков В.А. Использование технологии блокчейн в ИТ-медицине. *Сист. анализ и прикл. информат.* 2024;(3):48–53. doi: 10.21122/2309-4923-2024-3-48-53

Vishnyakov V.A. The use of blockchain technology in IT-medicine. *Sistemnyy analiz i prikladnaya informatika = Systems analysis and applied computer science.* 2024;(3):48–53. [In Russian]. doi: 10.21122/2309-4923-2024-3-48-53

11. Fatoum H., Hanna S., Halamka J.D., Sicker D.C., Spangenberg P., Hashmi S.K. Blockchain integration with digital technology and the future of health care ecosystems: systematic review. *J. Med. Internet. Res.* 2021;23(11):e19846. doi: 10.2196/19846

12. Fang H.S.A., Tan T.H., Tan Y.F.C., Tan C.J.M. Blockchain personal health records: systematic review. *J. Med. Internet. Res.* 2021;23(4):e25094. doi: 10.2196/25094

13. Цыпкин Ю.А., Гридин Л.А., Кудряшов Ю.Н. Применение блокчейн-технологий способно качественно улучшить медицинское обслуживание населения России. *Московский экономический журнал.* 2018;(3):5.

Tsypkin Yu.A., Gridin L.A., Kudryashov Yu.N. Application of blockchain technologies can qualitatively improve medical service of population in Russia. *Moskovskiy ekonomicheskiy zhurnal = Moscow Economic Journal.* 2018;(3):5. [In Russian].

14. Guardtime. Available at: https://guardtime.com/platform

15. Healthcare is changing and technology is changing with it. Available at: clck.ru/3PLqW3

16. Miller R. PokitDok teams with Intel on healthcare blockchain solution. Available at: clck.ru/3P8rWH

17. Velmovitsky P.E., Bublitz F.M., Fadrique L.X., Morita P.P. Blockchain applications in health care and public health: increased transparency. *JMIR. Med. Inform.* 2021;9(6):e20713. doi: 10.2196/20713

18. Bitfury. Available at: https://bitfury.com/

19. Hashedhealth. Available at: clck.ru/3PLr3A/

20. Топ 5 блокчейн проектов в сфере здравоохранения. Часть 2. Режим доступа: clck.ru/3P8uQJ

Top 5 blockchain projects in the healthcare sector. Part 2. [In Russian]. Available at: clck.ru/3P8uQJ

21. MyMEDIS: a new medical data storage and access system. Available at: clck.ru/3P8rbR

22. Redman J. Gem health unveils medical management blockchain platform. Bitcoin. 2016. Available at: clck.ru/3P8re8

23. Басалаева О.Г., Басалаев., Ю.М., Гавва Ю.М. Особенности блокчейна в управлении отраслью здравоохранения. *Современные подходы к трансформации концепций государственного регулирования и управления в социально-экономических системах*: сб. тр. конф., Курск, 21–22 февраля 2023 года. Т. 1. Курск: Курский филиал Финансового университета при Правительстве РФ, 2023. С. 85–88.

Basalaeva O.G., Basalaev Yu.M., Gavva Yu.M. Features of blockchain in the management of the healthcare industry. *Modern approaches to the transformation of concepts of state regulation and management in socio-economic systems*: proc. conf., Kursk, February 21–22, 2023. V. 1. Kursk: Kursk Branch of the Financial University under the Government of the Russian Federation, 2023. P. 85–88. [In Russian].

24. Patientory inc. Available at: https://patientory.com/

25. Clinicoin. Available at: https://clinicoin.io/en

26. Chronicled. Available at: https://www.chronicled.com/

27. Blockchain almanac: BlockFarma. Available at: clck.ru/3P8riX

28. Блокчейн в медицине: Топ 5 актуальных примеров блокчейн проектов в здравоохранении. Режим доступа: clck.ru/3P8rm3

Blockchain in medicine: Top 5 blockchain projects in the healthcare sector. Available at: clck.ru/3P8rm3 [In Russian].

29. Nebula Genomics. Available at: https://www.nebula.org/

30. Shivom. Available at: https://shivom.co.uk/

31. Zenome. Available at: https://zenome.io/

32. Medibloc. Available at: https://medibloc.com/

33. DeepMind. Available at: https://deepmind.com/

34. Healthverity. Available at: clck.ru/3P8trX

35. Velmovitsky P.E., Miranda P.A., Vaillancourt H., Donovska T., Teague J., Morita P.P. A blockchain-based consent platform for active assisted living: modeling study and conceptual framework. *J. Med. Internet. Res.* 2020;22(12):e20832. doi: 10.2196/20832

36. Blockchain Experts. Available at: https://b3i.tech/

37. Healthcare reimbursement solutions – hospital payment systems. Payspan. Available at: clck.ru/3P8ta5

38. Hussien H.M., Yasin S.M., Udzir S.N.I., Zaidan A.A., Zaidan B.B. A systematic review for enabling of develop a blockchain technology in healthcare application: taxonomy, substantially analysis, motivations, challenges, recommendations and future direction. *J. Med. Syst.* 2019;43(10):320. doi: 10.1007/s10916–019–1445–8

39. Соколова Т.Н., Волошин И.П., Петрунин И.А. Преимущества и недостатки технологии блокчейн. *Экон. безопас. и качество.* 2019;1(1):49–52.

Sokolova T.N., Voloshin I.P., Petrunin I.A. Advantages and disadvantages of blockchain technologies. *Ekonomicheskaya bezopasnost' i kachestvo = Economic Safety and Quality.* 2019;(1):49–52. [In Russian].

40. AbdelSalam F.M. Blockchain revolutionizing healthcare industry: a systematic review of blockchain technology benefits and threats. *Perspect. Health Inf. Manag.* 2023;20(3):1b.

41. AbuHalimeh A., Ali O. Comprehensive review for healthcare data quality challenges in blockchain technology. *Front. Big Data.* 2023;6:1173620. doi: 10.3389/fdata.2023.1173620

42. Daley S. Blockchain in healthcare: 16 real-world examples. Available at: clck.ru/3P8rvB

43. Fang H.S.A. Commercially successful blockchain healthcare projects: a scoping review. *Blockchain Healthc. Today.* 2021;4:166. doi: 10.30953/bhty.v4.166

44. Mutambik I., Lee J., Almuqrin A., Alharbi Z.H. Identifying the barriers to acceptance of blockchain-based patient-centric data management systems in healthcare. *Healthcare (Basel).* 2024;12(3):345. doi: 10.3390/healthcare12030345

45. Altawri A.M., Sulaiman R.B. Factors influencing blockchain adoption in digital healthcare: a gaussian fuzzy delphi approach for handling uncertainty in experts' opinion. *International Journal of Intelligent Engineering and Systems.* 2024;17(4),909–930. doi: 10.22266/ijies2024.0831.69

Сведения об авторах:

Кавешников Артём Владимирович, ORCID: 0000-0002-4743-1989, e-mail: artemkave@mail.ru
Брагин Дмитрий Сергеевич, ORCID: 0000-0002-0875-3301, e-mail: braginds@mail.ru
Ваизов Валерий Харисович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0004-7717, e-mail: vaizov@mail.ru
Кавешников Владимир Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0211-4525, e-mail: kaveshnikov29@yandex.ru

Information about the authors:

Artem V. Kaveshnikov, ORCID: 0000-0002-4743-1989, e-mail: artemkave@mail.ru
Dmitry S. Bragin, ORCID: 0000-0002-0875-3301, e-mail: braginds@mail.ru
Valery Kh. Vaizov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0004-7717, e-mail: vaizov@mail.ru
Vladimir S. Kaveshnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0211-4525, e-mail: kaveshnikov29@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.05.2025
Принята к публикации 12.09.2025

Received 23.05.2025
Accepted 12.09.2025

УДК 615.015.42 DOI: 10.18699/SSMJ20250508
Обзор литературы / Review article

Влияние метаболических нарушений на терапевтическую эффективность и токсичность амиодарона: механизмы и перспективы коррекции

Е.Д. Козлов, А.В. Зорькина

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева
430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68

Резюме

Амиодарон является одним из наиболее эффективных и часто назначаемых антиаритмических препаратов класса III. Однако его фармакокинетика может нарушаться, а токсичность – усугубляться при метаболических нарушениях. В обзоре представлены данные о том, что дислипидемия, ожирение и сахарный диабет 2 типа существенно влияют на фармакокинетику, фармакодинамику и токсический профиль амиодарона. Эти состояния изменяют связывание препарата с липопротеинами, активность цитохром Р450-зависимых монооксигеназ и тканевое распределение, повышая риск кумуляции и токсических эффектов. Хроническая сердечная недостаточность усугубляет нарушение метаболизма и способствует мультисистемной токсичности. Современные клинические рекомендации не учитывают данные аспекты. Поэтому предложено более тщательно контролировать состояние данных пациентов и концентрацию препарата в плазме их крови (на индивидуальной основе), а также, в целом, назначать амиодарон с осторожностью. Перспективные направления включают проспективные клинические исследования амиодарона, математическое моделирование его фармакокинетики для персонализированного дозирования с учетом индекса массы тела, липидного профиля, коморбидной патологии, фармакогенетики (полиморфизмы цитохрома Р450), а также поиск биомаркеров токсичности препарата.

Ключевые слова: амиодарон, нарушения сердечного ритма, метаболические нарушения, фармакокинетика, фармакодинамика, токсичность, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, сердечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Козлов Е.Д., e-mail: dr.kozlov@yandex.ru
Для цитирования. Козлов Е.Д., Зорькина А.В. Влияние метаболических нарушений на терапевтическую эффективность и токсичность амиодарона: механизмы и перспективы коррекции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):91–110. doi: 10.18699/SSMJ20250508

The impact of metabolic disorders on the therapeutic efficacy and toxicity of amiodarone: mechanisms and management strategies

E.D. Kozlov, A.V. Zorkina

Ogarev Mordovia State University
430005, Saransk, Bolshevistskaya st., 68

Abstract

Amiodarone is one of the most effective and commonly prescribed class III antiarrhythmic agents. However, its pharmacokinetics may be impaired and toxicity may be aggravated by metabolic disorders. The review presents data showing that dyslipidemia, obesity, and type 2 diabetes mellitus significantly affect pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxic profile of amiodarone. These conditions alter the drug's binding to lipoproteins, the activity of cytochrome P450-dependent monooxygenases and tissue distribution, thereby increasing the risk of accumulation and toxic effects. Chronic heart failure further impairs drug metabolism and contributes to multisystem toxicity. The current clinical guidelines do not adequately address these critical aspects. Therefore, more rigorous monitoring of these patients and their plasma drug concentration (on individual basis) is suggested, along with a generally more cautious approach to amiodarone use. Future perspectives include prospective clinical trials on amiodarone, physiologically based pharmacokinetic

modeling for personalized dosing, based on body mass index, lipid profile, and comorbidities, pharmacogenomic studies (cytochrome P450 polymorphisms), as well as biomarker discovery for drug toxicity prediction.

Key words: amiodarone, cardiac arrhythmias, metabolic disorders, pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicity, dyslipidemia, diabetes mellitus, obesity, heart failure.

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

Correspondence author. Kozlov E.D., e-mail: dr.kozlov@yandex.ru

Citation. Kozlov E.D., Zorkina A.V. The impact of metabolic disorders on the therapeutic efficacy and toxicity of amiodarone: mechanisms and management strategies. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):91–110. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250508

Введение

Амиодарон, один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов (ААП), до сих пор остается в предметном поле исследователей в отношении его механизмов действия, эффективности и токсичности [1–3]. Уникальный поликлассовый механизм действия, включающий модуляцию калиевых, натриевых и кальциевых каналов, а также неконкурентный антагонизм к α- и β-адренорецепторам обеспечивает (но полностью не объясняет) высокую эффективность препарата в купировании как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений сердечного ритма (НРС) (табл. 1) [2, 4]. Однако медленный и

Таблица 1. *Показания к применению амиодарона [2]**

Table 1. *Indications for amiodarone therapy [2]*

Показание	ААП первой линии	ААП второй линии	Ссылка
Остановка сердца в результате ФЖ / ЖТ с нестабильной гемодинамикой, рефрактерная к дефибрилляции (после трех разрядов)	В/в амиодарон В/в лидокаин	–	[15]
Устойчивая ЖТ	В/в верапамил – пароксизмальная ЖТ В/в БАБ – ЖТ выходного тракта В/в прокаинамид	В/в амиодарон В/в флекаинид В/в соталол	[16]
Фармакологическая кардиоверсия ФП	В/в флекаинид В/в пропафенон	В/в амиодарон В/в вернакалант	[17]
ФП: урежение ЧСС (неотложная помощь; симптоматическая терапия)	В/в БАБ (метопролол тартрат, эсмолол, ландиолол) В/в верапамил В/в дилтиазем	В/в дигоксин В/в амиодарон	[17]
Другие наджелудочковые тахикардии (неотложная помощь)	В/в аденозин	В/в амиодарон	[16]
Профилактика частых срабатываний ИКД и ЖТ	Per os БАБ Per os амиодарон	ААП согласно основному заболеванию и сердечной функции	[16]
ФП: долгосрочный контроль синусового ритма	Per os амиодарон Per os дронедарон Per os флекаинид Per os пропафенон	Per os соталол	[17]
ФП: долгосрочный контроль ЧСС	Per os БАБ (метопролол тартрат, метопролол сукцинат, бисопролол, атенолол, небиволол, карведилол)	Per os верапамил Per os дилтиазем Per os дигоксин Per os амиодарон (в качестве терапии отчаяния)	[17]

Примечание. БАБ – *β*-адреноблокаторы; в/в – внутривенно; ЖТ – желудочковая тахикардия; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ФЖ – фибрилляция желудочков; ФП – фибрилляция предсердий; ЧСС – частота сердечных сокращений; * – распространяется на условиях лицензии CreativeCommons Attribution (CY BY) license (https:// creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

непредсказуемый метаболизм, высокая экстракардиальная токсичность и многочисленные лекарственные взаимодействия ограничивают его применение, и почти треть пациентов прекращает терапию из-за серьезных побочных эффектов [5, 6]. Более того, длительное применение амиодарона связано с повышением смертности у некоторых пациентов [7–13]. И хотя большинство авторов сходятся во мнении о значительной связи смертности с проявлением токсичности препарата [9–11], другие не исключают вклада сопутствующей патологии в эти проявления [8, 13, 14]. При этом конкретные механизмы до конца не ясны.

За последние два десятилетия распространенность метаболических нарушений значительно выросла во всем мире [18]. Ожирение, сахарный диабет (СД) и дислипидемия (ДЛП) имеют особое клиническое значение, поскольку они связаны с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертностью [18, 19]. Есть основания полагать, что эти нарушения могут также негативно влиять на эффективность и безопасность терапии амиодароном, преимущественно за счет изменений его фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) [13, 20–26]. Это диктует необходимость индивидуального подхода к дозированию препарата и усиленного наблюдения за пациентами. Однако существующие клинические рекомендации [15–17] не содержат четких указаний по коррекции терапии с учетом метаболического статуса больного.

Цель работы — систематизировать данные о влиянии метаболических нарушений на ФК, ФД, эффективность и токсичность амиодарона, а также рассмотреть их механизмы, имеющиеся пробелы в знаниях и перспективы коррекции для повышения эффективности и безопасности терапии.

Для реализации задачи был проведен всесторонний поиск литературы в системах PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU, нацеленный на статьи о таргетном изучении амиодарона, нарушениях метаболизма и их взаимного влияния. Поиск не ограничивался нижней временной границей, что позволило включить как классические, так и современные исследования; верхний порог – 3 марта 2025 г. Предпочтение отдавалось клиническим случаям, систематическим обзорам и оригинальным работам, изучающим краткосрочные и долгосрочные риски терапии амиодароном и способы их минимизации. Также были исследованы ссылки из выбранных исследований для обеспечения полноты анализа.

ФК, ФД и токсичность амиодарона: базовые аспекты

Амиодарон ($C_{25}H_{29}I_2NO_3$), жирорастворимое производное бензофурана, содержащее 37 % органического йода, имеет комплексный механизм действия и сложный фармакологический профиль, что обусловливает как его высокую терапевтическую эффективность, так и значительный риск развития нежелательных явлений [27].

ФД, механизм действия амиодарона

Амиодарон имеет уникальный антиаритмический профиль, охватывающий все четыре класса ААП по классификации Vaughan Williams [2, 3, 28]. Его доминирующий механизм связан с блокадой K^+ каналов (класс III) во время фазы 3 потенциала действия, что увеличивает эффективный рефрактерный период и продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов [3, 28, 29]. На ЭКГ это проявляется в виде удлинения интервала QT, а клинически – подавлением тахиаритмий, re-entry-аритмий и эктопической активности, что особенно значимо при жизнеугрожающих желудочковых НРС [5].

Кроме того, амиодарон умеренно модулирует активность Na^+ каналов (класс I), замедляя скорость деполяризации (фаза 0 потенциала действия), снижая возбудимость и проводимость кардиомиоцитов, что особенно важно при ишемии миокарда, когда повышено количество инактивированных Na^+ каналов [3, 29]. Неконкурентное ингибирование β-адренорецепторов (класс II) и блокада медленных Ca^{2+} каналов (Ca_L^{2+}) (класс IV) замедляет проводимость и увеличивает рефрактерность атриовентрикулярного узла, что клинически проявляется уменьшением ЧСС и является востребованным при наджелудочковых НРС [29, 30]. На ЭКГ эти электрофизиологические эффекты приводят к удлинению интервалов RR и PR [5].

Следует подчеркнуть, что фармакодинамические эффекты амиодарона зависят от пути введения и продолжительности терапии. В начале лечения, особенно при в/в введении, преобладает блокада Na^+- и Ca_L^{2+}- каналов, а также β-адренорецепторов [3, 29, 30], тогда как ингибирование K^+-каналов менее выражено [3, 4, 29, 30]. При длительном пероральном приеме происходит накопление активного метаболита – N-дезэтиламиодарона (ДЭА), который потенцирует блокаду K^+-каналов, усиливая основной антиаритмический эффект [28, 29].

Внесердечные эффекты препарата включают модуляцию автономной нервной системы и ингибирование периферической конверсии тироксина в трийодтиронин, что за счет снижения плотности β-адренорецепторов усиливает антиаритмический эффект [5, 29, 31].

Ключевой особенностью амиодарона является его способность уменьшать дисперсию ре-

поляризации в ишемизированном и ремоделированном миокарде. Благодаря гомогенизации трансмембранных токов и подавлению триггерной активности препарат снижает риск проаритмии, включая пируэтную тахикардию (torsades de pointes, TdP) [5, 32]. Это позволяет применять амиодарон при структурных заболеваниях сердца, что выгодно отличает его от других ААП [5, 16].

Таким образом, комплексный фармакодинамический профиль амиодарона определяет его высокую клиническую эффективность при различных НРС, включая пациентов со структурными заболеваниями сердца (см. табл. 1). Однако эти же механизмы могут обусловливать развитие кардиальных побочных эффектов, таких как симптомная синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, синоатриальная блокада, удлинение интервала QT и возникновение TdP (см. раздел «Токсичность амиодарона»).

ФК и метаболизм амиодарона

Амиодарон при пероральном приеме имеет медленную и вариабельную абсорбцию с достижением максимальной концентрации в плазме через 3–7 ч и биодоступностью ~50 % (20–80 %) [33, 34]. На биодоступность могут влиять возрастные изменения метаболизма, лекарственные взаимодействия (табл. 2), патология печени и прием пищи [27]. Антиаритмический эффект при в/в введении развивается в течение 1–30 минут, при пероральном – через 2–21 день и значительно варьирует у различных людей [33].

Высокая липофильность (log P = 6,66) определяет трехфазную кинетику распределения амиодарона. Первоначально (в течение 24 ч) он быстро поступает в сосудистое русло, что приводит к нарастанию концентрации в плазме. Более 95 % препарата связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином [34], что делает его ФК чувствительной к гипопротеинемическим состояниям. Впоследствии на протяжении 7 дней амиодарон медленно распределяется по периферическим органам и тканям (мышцы, мозг, щитовидная железа). На последнем этапе в течение четырех недель происходит глубокое депонирование в жировой ткани, легких и печени [34]. Объем распределения крайне велик (60 л/кг, ∽5000 л у взрослого), что объясняется высокой аффинностью к липидным структурам. Наибольшие тканевые концентрации отмечаются в печени, легких, жировой ткани и щитовидной железе, тогда как в миокарде содержание несколько ниже [35, 36]. Концентрация ДЭА в сердечной ткани в 10–50 раз превышает плазменные уровни, что, с одной стороны, объясняет замедленное наступление (плато достигается к 8–10-й неделе терапии), с другой – пролонгирование антиаритмического эффекта [35, 36]. Применение нагрузочных доз ускоряет достижение терапевтических концентраций, но повышает риск токсичности [37].

Метаболизм амиодарона происходит в печени при участии CYP3A4 и CYP2C8 с образованием ДЭА, обладающего самостоятельной антиаритмической активностью и определяющего длительность терапевтического эффекта [3, 34]. Оба соединения неселективно ингибируют ферменты системы цитохрома P450 и р-ГП, что лежит в основе многочисленных лекарственных взаимодействий, включая потенцирование токсичности варфарина, дигоксина, статинов и других препаратов, в том числе принимаемых для коррекции метаболических нарушений (см. табл. 2) [3]. Клиренс амиодарона может быть снижен у пожилых людей и при дисфункции печени, что требует коррекции дозы.

Элиминация амиодарона происходит по схеме обратного распределения. При этом выведение с желчью и энтерогепатическая рециркуляция способствуют экстремально длительному t1/2, составляющему 50–60 дней [3, 34, 36]. Почечная экскреция минимальна (< 1 %) [34]. Длительный t1/2 обусловливает устойчивый антиаритмический эффект, но затрудняет устранение токсичности.

Токсичность амиодарона: клинические проявления и механизмы

Несмотря на убедительную доказательную базу клинической эффективности, применение амиодарона ограничивается его полиорганной токсичностью, наиболее выраженной в отношении печени, легких, сердца и щитовидной железы (табл. 3) [5, 6, 27]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе токсичности, многообразны и включают нарушение липидного обмена и функции митохондрий, а также активацию патологических клеточных сигнальных путей, приводящих к развитию окислительного стресса, фосфолипидоза, различных форм клеточного повреждения (апоптоз, некроз и др.).

Амиодарон и потенцирование нарушений липидного обмена

Гепатотоксическое действие амиодарона преимущественно обусловлено индукцией фосфолипидоза и стеатоза печени [38–40]. Биохимические исследования демонстрируют повышение уровня фосфатидилхолинов и сфингомиелинов, а также снижение содержания триацилглицеринов и свободных жирных кислот, что свидетельствует о значительном нарушении гомеостаза липидов

Таблица 2. *Лекарственные взаимодействия амиодарона и способы их предотвращения и устранения [1–3, 27]*

Table 2. *Drug interactions of amiodarone, and its management [1–3, 27]*

Лекарственная группа	Представители	Механизм, эффект взаимодействия с амиодароном	Клинические эффекты взаимодействия	Рекомендации
1	2	3	4	5
Сердечно-сосудистые препараты				
Пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К); НОАК	Варфарин Ривароксабан Дабигатран Апиксабан Эдоксабан	Ингибирование CYP3A4 (варфарин, НОАК) и р-ГП (НОАК), увеличение плазменных концентраций варфарина, НОАК, увеличение протромбинового времени	Повышенный риск кровотечения (особенно для дабигатрана, эдоксабана, ривароксабана)	Снижение дозы варфарина на 33–50 % под контролем МНО (1р/нед). У пациентов с высоким риском кровотечения предпочтительны антагонисты витамина К, а не НОАК; при необходимости альтернативные стратегии профилактики инсульта или снижение дозы НОАК off-label
Кардиотонические средства, сердечные гликозиды	Дигоксин	Ингибирование р-ГП тонкого кишечника и почек, повышение плазменных концентраций дигоксина	Проявления нейро-, кардио- и желудочно-кишечной токсичности (дигиталисная интоксикация)	Снижение дозы дигоксина на 30–50 %, ЭКГ-мониторинг, мониторинг плазменных концентраций дигоксина
Гиполипидемические средства, ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (статины)	Аторвастатин Ловастатин Симвастатин Розувастатин Флувастатин	Ингибирование CYP3A4, CYP2C19, повышение плазменных концентраций статинов	Повышенный риск миопатии и рабдомиолиза	Предпочтительны правастатин, розувастатин. Максимальные дозы симвастатина и аторвастатина – 20 мг/сут, ловастатина – 40 мг/сут
ААП класса Ia	Дизопирамид Хинидин Прокаинамид	Повышение плазменных концентраций ААП класса Ia из-за сниженного клиренса и увеличения t1/2	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP, синкопе	Противопоказаны для совместного применения; снижение дозы прокаинамида на 20–30 %
ААП класса Ic	Флекаинид Пропафенон	Ингибирование CYP2D6, повышение плазменных концентраций ААП класса Ic	Повышенный риск удлинения интервала QT, двухпучковой блокады, полной атриовентрикулярной блокады	Не рекомендованы для совместного применения. Медленная титрация дозы, или снижение дозы флекаинида на 1/3–1/2
ААП классов II и IV	Атенолол Пропранолол Метопролол Бисопролол Верапамил Дилтиазем	Синергизм отрицательного хронотропного эффекта, замедление проведения	Выраженная синусовая брадикардия, отказ синусового узла, атриовентрикулярная блокада, особенно у пожилых, лиц женского пола, с брадикардией	Не рекомендованы для совместного применения. Корректировка дозы. Тщательный ЭКГ и клинический мониторинг

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
ААП класса III	Соталол Бретилий Нибентан Ибутилид Дофетилид Дронедарон	Синергизм в отношении удлинения интервала QT	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP, синкопе	Противопоказаны для совместного приема. Амиодарон противопоказан в течение 4 ч после в/в введения ибутилида. Соталол можно назначить после отмены амиодарона через минимум троекратное t½
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера (глифлозины)	Эмпаглифлозин Дапаглифлозин	Различные электрофизиологические эффекты*; возможное потенцирование антиаритмических эффектов за счет влияния на ионный гомеостаз миокарда	Потенциальный риск проаритмий*	Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг ЭКГ и уровня электролитов (прежде всего, калия)
Другие препараты				
Антибактериальные препараты (макролиды, фторхинолоны)	Кларитромицин Эритромицин Моксифлоксацин Гатифлоксацин Спарфлоксацин	Ингибирование CYP3A4 и р-ГП, повышение токсичности амиодарона	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Противопоказаны для совместного приема
Азольные противогрибковые средства	Пентамидин Итраконазол Кетоконазол			
Антибактериальные препараты (рифамицины)	Рифампицин	Мощный индуктор CYP3A4, увеличение t½ амиодарона и ДЭА	Увеличение риска токсичности амиодарона	Коррекция дозы амиодарона. Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг ЭКГ
Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)	Амитриптилин Флуоксетин Циталопрам Эсциталопрам Хлорпромазин	Синергизм в отношении удлинения интервала QT, повышение токсичности амиодарона	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Противопоказаны для совместного приема
Антипсихотические средства	Зипразидон Галоперидол Пимозид Фенотиазин Фенитоин			
Антиретровирусные препараты (ингибиторы протеазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы)	Атазанавир Дуранавир Фозампренавир Индинавир Ампренавир Нелфинавир Лопинавир; Эфавиренз Рилпивирин	Вовлечение CYP450 и р-ГП, повышение плазменных концентраций	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Не рекомендованы для совместного приема. Клинический и ЭКГ- мониторинг. Альтернативные схемы (ралтегравир, долутегравир).
	Ритонавир Индинавир	синергизм в отношении удлинения интервала QT. Повышение токсичности амиодарона	Повышенный риск токсичности обоих препаратов	Противопоказаны для совместного приема

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
Противовирусные препараты (ингибиторы протеазы/ингибиторы полимеразы вируса гепатита С)	Симепревир Софосбувир	Вытеснение амиодарона из связи с белками плазмы, повышение плазменной концентрации амиодарона	Риск тяжелой брадикардии, удлинения интервала QT, полиморфной желудочковой тахикардии и остановки сердца	Противопоказаны для совместного приема
Противомалярийные средства	Хинин Мефлохин Хлорохин	Синергизм в отношении удлинения интервала QT	Удлинение интервала QT, повышение риска TdP	Противопоказаны для совместного приема
Иммуносупрессанты	Циклоспорин	Общие пути метаболизма (вторичное ингибирование CYP3A4), повышение плазменных концентраций циклоспорина	Повышение риска нефротоксичности	Снижение дозы циклоспорина. Контроль плазменных концентраций циклоспорина, креатинина
Цитостатические препараты (антрациклины)	Доксорубицин	Ингибирование CYP2D6, CYP3A4 и р-ГП, повышение плазменных концентраций	Повышение токсичности доксирубицина	Тщательное клиническое наблюдение, лабораторный мониторинг
Наркотические анальгетики	Фентанил	Субстрат CYP3A, увеличение кардиотоксичности амиодарона	Брадикардия, гипотензия, снижение сердечного выброса, синкопе	Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг артериального давления, пульса
Секвестранты желчных кислот	Колестирамин	Снижение биодоступности амиодарона (за счет снижения энтерогепатической циркуляции), ускорение выведения амиодарона	Ускользание клинического эффекта амиодарона	Коррекция дозы амиодарона. Может использоваться для снижения токсичности амиодарона
Продукты питания	Грейпфрут, грейпфрутовый сок	Ингибирование CYP3A4 и синтеза ДЭА, повышение плазменных концентраций амиодарона, снижение – ДЭА	Изменение эффективности амиодарона. Снижение кардиотоксичности амиодарона *	Не рекомендован для совместного приема
Гипогликемические средства (агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1)	Эксенатид Лираглутид Дулаглутид Семаглутид Ликсисенатид	Синергизм в отношении кальциевого гомеостаза в миокарде *; возможное потенцирование антиаритмических эффектов. При потере веса – влияние на объем распределения амиодарона	Потенциальный риск TdP и тиреотоксикоза (при резкой и значительной потере веса) *	Тщательное клиническое наблюдение, мониторинг ЭКГ, электролитов (прежде всего, кальция), тиреотропного гормона, тироксина
Лекарства, приводящие к гипокалиемии и/или гипомагнезиемии	Диуретики Глюкокортикоиды Тетракозактрин Амфотерицин Аминофиллин Теофиллин	Потенцирование проаритмических эффектов за счет ионного дисгомеостаза	Потенциальный риск проаритмий, в том числе TdP	Применение с осторожностью, клинический мониторинг, мониторинг ЭКГ, электролитов

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; НОАК – новые пероральные антикоагулянты; CYP – цитохром Р450; р-ГП – Р-гликопротеин; t1/2 – время полувыведения; * – данные ограничены, требуются дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

Таблица 3. *Токсичность амиодарона и способы ее снижения [1–3, 27]*

Table 3. *Amiodarone toxicity and its management [1–3, 27]*

Токсичность	Частота	Контролирование	Управление
1	2	3	4
Сердечная:	5 %		
гипотензия	Редко, особенно при в/в высоких дозах (полисорбат)	Контроль артериального давления во время в/в введения	Уменьшение скорости инфузии, прекращение при стойкой гипотензии
симптомная синусовая брадикардия	До 12,5 % пациентов	Контроль ЭКГ (ритм, ЧСС, интервал QTc), физикальный осмотр	Снижение дозы на 50 % (при ЧСС <40 ударов в мин) или отмена, установка ИВР или ИКД по показаниям
отказ синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-й и 3-й степени	Редко (0,3 %) и <2 % пациентов, соответственно		Снижение дозы или отмена препарата, установка ИВР или ИКД по показаниям
удлинение интервала QT (QTc муж >450 мс, жен >460 мс)	Часто (>10 %), риск возрастает при повышении дозы		Коррекция электролитов, снижение дозы или отмена препарата при QTc> 500 мс
TdP, асистолия	Редко (<1 %), риск возрастает при удлинении QTc более 500 мс или +60 мс к базовому	Контроль ЭКГ, уровня электролитов у групп высокого риска (пожилые, женщины, СН, гипокалиемия, гипомагнезиемия, гепаторенальный синдром, брадикардия, лекарственные взаимодействия)	Отмена препарата, назначение препаратов магния, установка ИВР или ИКД
Тиреоидная:			
гипотиреоз	1–32 % риск возрастает у лиц женского пола, при аутоиммунном тиреоидите (носители антител к тиреопероксидазе)	Контроль уровня тиреотропного гормона, тироксина исходно и каждые 6 месяцев (или чаще); эффективность антиаритмической терапии	Назначение левотироксина натрия; отмена препарата если применимо
тиреотоксикоз тип I	1–23 %, риск возрастает у мужчин, при патологии щитовидной железы (узловой зоб, болезнь Грейвса)		Назначение тиреостатиков (тирозол); отмена препарата, если применимо; тиреоидэктомия
тиреотоксикоз тип II	1–23 %, у пациентов без патологии щитовидной железы		Отмены амиодарона к.п. не требуется, назначение глюкокортикоидов (преднизолон 15-80 мг/сут)
Легочная:			Отмена препарата, назначение глюкокортикоидов (преднизолон); кислородотерапия, искусственная вентиляция легких
интерстициальное заболевание легких (легочный фиброз)	2–17 % (летальность до 10 %)	В случае начала или ухудшения кашля и/или одышки - рентгенография / компьютерная томография органов грудной клетки, спирометрия, ЭКГ	
острый респираторный дистресс синдром	<1 % (летальность 50 %)		

Окончание табл. 3

1	2	3	4
Гепатотоксичность: транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз	15–30 %, чаще при высоких дозах, СН и патологии печени	Контроль активности АсАТ, АлАТ, уровня общего билирубина плазмы исходно и каждые 6 мес.	Снижение дозы или отмена препарата, или переход с в/в на *per os* (не выше 200 мг/сут) при повышении активности трансаминаз в 2 раза и более
хронический гепатит, цирроз печени, фульминантная печеночная недостаточность	<3 % (летальность 10–20 %), чаще при в/в введении		
Гастротоксичность (тошнота, анорексия)	До 30 %, часто на фоне нагрузочной дозы	Контроль симптомов, физикальный осмотр	Снижение дозы
Офтальмотоксичность: кератопатия (микродепозиты в роговице), отложение пигмента в хрусталике и/или сетчатке	0–14 %	Офтальмоскопия, визометрия, фундоскопия	Отмены препарата не требуется, если зрение не нарушено
	Часто, 90 % случаев, дозозависимая		
оптическая нейропатия	<1 %, но серьезно (амавроз)		Отмена препарата, неспецифическая терапия
Дерматотоксичность: фотосенсибилизация	30–75 % пациентов	Само- и клинический осмотр кожи	Солнцезащитный крем, одежда, избегание чрезмерной инсоляции; снижение дозы / отмена препарата при косметическом дискомфорте
изменение цвета кожи на сине-серый оттенок	4–9 % пациентов		
Нейротоксичность (периферическая нейропатия, тремор, атаксия, энцефалопатия, кошмарные сновидения, миопатия)	3–5 %	Контроль симптомов, неврологическое обследование	Снижение дозы или отмена препарата, назначение специфической терапии, физиотерапии, реабилитации

Примечание. ИВР – искусственный водитель ритма; СН – сердечная недостаточность; QTc – корригированный интервал QT.

[40, 41]. Ключевые механизмы включают ингибирование фосфолипаз (A1, A2, C-γ1), что приводит к накоплению фосфолипидов в легочной ткани [42, 43] и ингибированию 3β-гидроксистероид-Δ24-редуктазы с последующим накоплением промежуточных метаболитов холестерина (зимостерол, десмостерол) [44].

Амиодарон и дисфункция митохондрий

Центральным звеном токсичности амиодарона является нарушение работы митохондриального аппарата. Амиодарон и ДЭА, изменяя мембранный потенциал митохондрий, приводят к их дисфункции и снижению синтеза АТФ [45, 46]. В кардиомиоцитах эта дисфункция коррелирует с угнетением экспрессии Sigmar1 – ключевого регулятора митохондриального гомеостаза [47]. Экспериментальные данные свидетельствуют, что дисфункция митохондрий является первичным звеном в цепи событий, приводящих к апоптозу клеток легких, печени и миокарда [45–47].

Амиодарон и запрограммированная гибель клеток

Амиодарон индуцирует апоптоз кардиомиоцитов посредством блокады K^+-каналов, связанных с KCNH2, деполяризации митохондрий и усиления генерации активных форм кислорода [47]. В легочной ткани амиодарон активирует преимущественно некротические пути, ДЭА – как некротические, так и апоптотические, о чем свидетельствует повышение экспресии аннексина V и числа TUNEL-позитивных клеток [48]. Кроме того, препарат может ослаблять апоптоз эпителиальных клеток альвеол за счет ингибирования каспазы-3, что отражает сложный баланс про- и антиапоптотических эффектов [43]. Также показано, что амиодарон и ДЭА вызывают высвобождение цитохрома *c* из митохондрий, вы-

зывая апоптоз в линиях клеток как щитовидной железы, так и нетиреоидных. Важно отметить, что этот механизм не зависит от молекулы йода в структуре амиодарона и не связан с изменением экспрессии про- и антиапоптотических белков, таких как p53, Bcl-2, Bcl-xl или Bax [49].

Амиодарон и окислительный стресс

Токсичность амиодарона в определенной степени связана с активными формами кислорода и развитием окислительного стресса, что приводит к повреждению тканей легких и печени [38]. Кроме того, окислительный стресс является следствием прямого цитотоксического действия амиодарона [49, 50]. Поэтому предложено использовать мониторинг маркеров окислительного стресса для оценки токсичности препарата и назначать антиоксиданты в качестве протекторных агентов [38, 50].

Другие механизмы токсичности амиодарона

Современные исследования выявили также участие иммуноопосредованных реакций и активацию системы ангиотензинпревращающего фермента в патогенезе амиодарон-индуцированного поражения легких [51, 52]. Многогранность токсических эффектов амиодарона требует тщательного наблюдения за пациентами, разработки рекомендаций по их ранней диагностике и профилактики. Углубленное изучение молекулярных механизмов токсичности открывает перспективы для разработки эффективных стратегий повышения безопасности антиаритмической терапии.

Влияние метаболических нарушений на ФК, ФД и токсичность амиодарона

Высокая липофильность амиодарона делает его фармакокинетические параметры восприимчивыми к метаболическим нарушениям, характерным для ожирения, ДЛП и СД.

ДЛП

ДЛП, характеризующаяся аномальным уровнем липидов в составе липопротеинов крови, является важным фактором риска ССЗ атеросклеротического генеза и ассоциирована с высокой глобальной смертностью [18, 19, 53]. Наибольшие показатели смертности от ССЗ, связанных с метаболическими нарушениями, регистрируются в регионах Центральной Азии и Восточной Европы [19]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ-3, гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина (ОХС) ≥ 5,0 ммоль/л) выявляется у 59 % населения, гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов (ТГ) ≥ 1,7 ммоль/л) – у 32 %, а повышение содержания липопротеинов низкой плотности (≥ 3,0 ммоль/л) – у 69 % [53]. Значимыми факторами риска развития ДЛП являются пожилой возраст, СД 2 типа (СД2Т), ожирение, артериальная гипертензия и полиморбидность [53–55]. Все это указывает на высокую вероятность исходных нарушений липидного обмена у пациентов, получающих амиодарон.

Липофильность амиодарона обусловливает его сложную взаимосвязь с ДЛП. Экспериментальные и клинические исследования выявили повышение концентраций амиодарона и ДЭА в плазме крови (особенно при гипертриглицеридемии) [21, 22, 56, 57] и их флуктуации [20]. Данный феномен объясняется двумя взаимосвязанными механизмами: снижением системного клиренса вследствие ингибирования CYP3A1/2 и CYP2C11 [56, 57] и усиленным связыванием с богатыми ТГ липопротеинами (хиломикроны, липопротеины низкой и очень низкой плотности) [21, 58]. Последнее также ассоциировано со снижением не связанной фракции препарата в плазме [56, 57] и объема распределения [56–58]. Парадоксально, но уменьшение свободной фракции амиодарона при ДЛП компенсируется двукратным увеличением его тканевой концентрации в миокарде [22, 56] за счет рецептор-опосредованного захвата липопротеинов (через рецепторы липопротеинов очень низкой плотности, для которых характерен высокий уровень экспрессии в кардиомиоцитах), содержащих амиодарон [22, 58]. Данный механизм может потенцировать как терапевтический эффект, так и кардиотоксичность препарата.

Фармакодинамические исследования на моделях гиперлипидемии демонстрируют дозозависимое увеличение интервалов QTc и PR на 30–70 %, коррелирующих с концентрацией амиодарона в плазме и миокарде, а также соотношением ОХС/ТГ. Примечательно, что при дозах 25–50 мг/кг наблюдается линейная зависимость, тогда как при 50–100 мг/кг кинетика становится нелинейной (из-за перенасыщения путей элиминации) независимо от липидного статуса [22]. Клинически значимая корреляция между уровнем ТГ и отношением концентрация/доза (r_s = 0,541, p < 0,001) подтверждает роль ДЛП в модуляции терапевтического окна амиодарона [21]. Длительная терапия амиодароном усугубляет эти взаимодействия посредством изменения липидного спектра (снижение концентрации ТГ, повышение содержания ОХС, липопротеинов высокой плотности) и увеличения уровня предшественников холестерина [40, 44, 59–61]. Эти изменения требуют динамического наблюдения для уменьшения риска кардиотоксичности.

Тканеспецифическая кумуляция амиодарона при ДЛП отличается неравномерным распреде-

лением. Помимо бóльшего накопления амиодарона в миокарде, она ассоциирована с повышением концентрации препарата и ДЭА в печени (в 2,5 и 1,9 раза соответственно) [56], что может усиливать риск гепатотоксичности. Напротив, в легких (основной мишени токсичности) концентрация препаратов при ДЛП снижена (на 47 %) [56]. В жировой ткани и щитовидной железе значимых изменений концентрации амиодарона и ДЭА не выявлено [56].

Клинически значимым аспектом является отсутствие корреляции между уровнем ОХС и амиодарона в плазме крови, которая зависит исключительно от богатых ТГ липопротеинов (независимо от приема статинов или индекса массы тела (ИМТ)) [21]. Интересно, что комбинация амиодарона со статинами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не показала позитивного влияния на риск внезапной сердечной смерти при СН [62].

Все это требует пересмотра традиционных подходов к оценке липидного спектра у пациентов, получающих амиодарон, и разработки междисциплинарных рекомендаций для оптимизации терапии. Клинически, ДЛП повышает риски гепатотоксичности и проаритмии, что подчеркивает необходимость более тщательного клинического наблюдения и контроля концентрации амиодарона (и ДЭА) у данных пациентов. Персонализация доз на основе математических моделей, учитывающих липидный профиль пациентов, может стать ключевым инструментом повышения безопасности терапии.

Учитывая тесную взаимосвязь ДЛП с ожирением, представляется важным анализ влияния избыточной массы тела на фармакологические свойства и токсичность амиодарона.

Ожирение

Ожирение, определяемое при индексе массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2, в XXI веке приобрело масштабы глобальной эпидемии и стало настоящим вызовом общественному здравоохранению. На 2021 г. в мире зарегистрировано более 1 млрд человек с ожирением, а к 2050 г. ожидается, что их количество увеличится до 2,3 млрд [63]. В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ-3, распространенность ожирения достигает 35,2 % по критерию ИМТ и 50 % при учете абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 102 см для мужчин и ≥ 88 см для женщин) [64]. Клиническая значимость этой проблемы обусловлена четкой ассоциацией с сердечно-сосудистой смертностью [19], повышенным риском аритмий (особенно ФП) [65] и частой коморбидностью с ДЛП, СД2Т, артериальной гипертензией [53, 64]. Таким образом, «портрет» пациента на терапии амиодароном также включает данное нарушение метаболизма.

Как ключевой компонент метаболического синдрома, ожирение оказывает многокомпонентное влияние на ФК амиодарона, преимущественно за счет снижения системного клиренса препарата, что приводит к повышению его плазменной концентрации и системной экспозиции [66, 67]. Экспериментальные данные на моделях ожирения демонстрируют дисрегуляцию изоформ цитохрома P450: подавление CYP3A1 и CYP2C11 при одновременной индукции CYP2D1, что обусловливает замедление биотрансформации амиодарона и ДЭА [66, 68]. H. Fukuchi et al. разработали математическую модель и показали, что клиренс амиодарона у пациентов с ИМТ более 25 кг/м^2 снижается на 22,3 % [67]. Это приводит к уменьшению отношения тканевых концентраций амиодарона в миокарде и легких к плазменным, а также значительному уменьшению соотношения ДЭА/амиодарон в плазме [66]. Данный феномен объясняется повышенным связыванием препарата с богатыми ТГ липопротеинами, концентрация которых увеличена при ожирении [56, 58, 68], и усиленным депонированием амиодарона в жировой ткани на третьем этапе компартментализации. В результате у пациентов с различным объемом жировой ткани наблюдается вариабельность объема распределения (~ 356 %) и плазменных концентраций (~ 30 %) [67]. Однако несмотря на увеличение концентрации амиодарона в плазме крови, доля его несвязанной фракции снижается [66], что потенциально уменьшает фармакологическую активность. В экспериментальных моделях ожирения показано замедление времени достижения максимальной концентрации амиодарона и ДЭА в миокарде (до 3–6 ч), что клинически может приводить к задержке наступления антиаритмического эффекта [66].

Клинические исследования демонстрируют противоречивые данные по клинической эффективности амиодарона. В работе C. Ligero et al. повышенный ИМТ ассоциирован с уменьшением эффективности амиодарона в восстановлении синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП (отношение шансов 0,91, 95 % доверительный интервал 0,85–0,97; $p < 0{,}001$), что указывает на обратную отрицательную зависимость между ИМТ и эффективностью фармакологической кардиоверсии [23]. Сниженная эффективность амиодарона показана также в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом [69]. В клиническом случае, описанном V.K. Le et al., успешная фармакологическая кардиоверсия ФП у пациента с морбидным ожирением (ИМТ = 66 кг/м^2) потре-

бовала сверхвысокой дозы амиодарона (8000 мг, 32,65 мг/кг) для достижения концентрации ~4,0 мкмоль/л в плазме [70], которая признана пороговой для токсичности и эффективности [33, 34]. Однако пациент испытал проявление кардиотоксичности амиодарона в виде кратковременного и самолимитирующегося эпизода отказа синусового узла с паузами до 4 с. Авторы подчеркивают необходимость контроля плазменного уровня препарата при ожирении, учитывая его быстрое перераспределение из сосудистого компартмента в жировые депо [70], а также оптимизации режима дозирования: короткого периода насыщения с болюсным введением амиодарона (до 30 мг/кг), что минимизирует риск токсичности при сохранении эффективности [33, 34, 70].

В то же время другие исследования не подтверждают снижения эффективности амиодарона при ожирении. A. Ornelas-Loredo et al. продемонстрировали, что оно снижает эффективность ААП класса I (флекаинид, дизопирамид), но не препаратов класса III (амиодарон, дронедарон) в лечении ФП [71]. Это противоречит текущим клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов, предписывающим приоритет ААП класса I перед ААП класса III при ФП [17]. R. Sha et al. аргументируют целесообразность применения амиодарона в этой популяции, ссылаясь на его пролонгированный эффект и устойчивость к вегетативной дисрегуляции, характерной для пациентов с ожирением [72].

Особого внимания заслуживает проблема токсичности амиодарона у пациентов с ожирением. H. Koike et al. идентифицировали его как важный фактор риска интерстициальной пневмонии при длительной терапии амиодароном по поводу рефрактерной ФП [73]. Это наблюдение представляется интересным, поскольку ожирение часто ассоциировано с гиперхолестеринемией, при которой концентрации амиодарона в легких меньше, чем при нормолипидемии [56], в то время как полученные H. Koike et al. результаты демонстрируют обратное. Данное противоречие можно объяснить дизайном экспериментов: в работе A. Shayeganpour et al. [56] изучалась фармакокинетика амиодарона при однократном введении, тогда как в исследовании H. Koike et al. [73] пациенты получали длительную терапию. R. Colby et al. заключают, что лица с ожирением имеют более пролонгированный период проявлений легочной токсичности из-за постепенного высвобождения амиодарона из жировых депо, что приводит к более длительному повышению концентрации препарата в плазме по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Авторы рекомендуют учитывать данное обстоятельство при лечении легочной токсичности, предлагая постепенное снижение дозы глюкокортикоидов у пациентов с ожирением [74].

Кроме того, два клинических случая описали развитие амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза у пациентов с ожирением после бариатрических операций [75, 76]. Это явление также может быть связано с мобилизацией препарата из жировых депо в процессе снижения веса, что приводит к увеличению его плазменной концентрации. Эти данные подчеркивают необходимость тщательного контроля и коррекции дозы амиодарона при изменениях массы тела [75, 76]. Некоторые исследователи, однако, отрицают прямую связь между концентрацией амиодарона в плазме или тканях и его токсичностью при ожирении [77, 78].

Решение данных противоречий требует комплексной интеграции методов математического моделирования, фармакогенетики и проспективных клинических исследований, направленных на установление пороговых концентраций амиодарона для пациентов с разной степенью ожирения, разработку алгоритмов дозирования с учетом ИМТ, липидного профиля и полиморфизмов CYP450, а также оценку безопасности стратегий «нагрузочных доз» при разных фенотипах ожирения.

СД2Т

Еще одной эпидемией, вносящей значимый вклад в глобальную смертность, является СД2Т. В 2021 г. распространенность СД в мире достигла 529 млн случаев, а к 2050 г. прогнозируется увеличение этого показателя до 1,31 млрд [79]. В России, по данным Федерального регистра СД, на начало 2023 г. зарегистрировано 4,96 млн пациентов с диабетом, из которых 92,3 % (4,6 млн) составляют больные СД2Т [80]. Диагностическими критериями СД является содержание глюкозы в плазме крови натощак ≥ 7 ммоль/л, глюкозы в плазме через 2 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста ≥ 11,1 ммоль/л или глюкозы в плазме при случайном измерении ≥ 11,1 ммоль/л, гликированного гемоглобина ≥ 6,5 % [81, 82]. СД2Т часто ассоциирован с ожирением, ДЛП и другими нарушениями метаболизма, а также является независимым фактором риска ИБС, НРС и внезапной сердечной смерти [53, 62, 64, 65, 79]. Неудивительно, что в метаанализе J.C. Claro et al., исследовавшим влияние амиодарона на внезапную сердечную смерть, от 12 до 30 % пациентов имели СД2Т [7].

Несмотря на клиническую значимость амиодарона в лечении НРС у пациентов с СД, прямые экспериментальные исследования его ФК у этих

людей отсутствуют. Однако СД изменяет углеводный, липидный и белковый обмен, а также системы, регулирующие эти биохимические пути, прежде всего связанные с транспортом и биотрансформацией лекарств. Следовательно, ожидаемо, что при СД могут быть изменения ФК и ФД [83]. Так, инсулинорезистентность, ключевой компонент СД2Т, ассоциирована с ДЛП и повышенным уровнем свободных жирных кислот, что способствует изменению объема распределения амиодарона за счет усиления связывания с богатыми ТГ липопротеинами [84]. Хроническая гипергликемия индуцирует конформационные изменения белков плазмы, включая альбумин, что уменьшает его связывающую способность [84] и потенциально увеличивает свободную фракцию препарата и риск токсичности. Кроме того, СД, особенно в сочетании с ожирением, подавляет активность CYP3A4 и CYP2C8 [84], метаболизирующих амиодарон, что может приводить к замедлению клиренса, кумуляции препарата и его метаболита ДЭА.

СД2Т оказывает комплексное влияние на фармакодинамику амиодарона через несколько механизмов. Окислительный стресс, вызванный гипергликемией и гиперинсулинемией, индуцирует генерацию активных форм кислорода, нарушает функцию Ca^{2+} каналов и митохондриальный гомеостаз кардиомиоцитов [85], что может влиять на антиаритмическую активность препарата. Эти изменения усугубляются диабетической кардиомиопатией, характеризующейся липотоксичностью, структурным ремоделированием миокарда и автономной нейропатией, что создает предпосылки для развития аритмий, резистентных к стандартной терапии [85].

Клинические исследования демонстрируют противоречивые данные об эффективности ААП (включая амиодарон) при СД2Т. Родственный амиодарону дронедарон показал увеличение числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин или смерти у больных СД2Т по сравнению с пациентами без диабета [86]. Экспериментальные данные на моделях диабетических крыс демонстрируют снижение антиаритмического эффекта блокаторов Na^+ (флекаинид), K^+-(E-4031) и Ca^{2+}-каналов (верапамил), что авторы связывают с нарушением их биотрансформации, а не с повышением чувствительности миокарда диабетических крыс к аритмогенному эффекту адреналина [87]. Клинически это коррелирует с замедленным ответом на лечение амиодароном пациентов с СД2Т и пароксизмальной формой ФП [26], в том числе после операции аортокоронарного шунтирования [25]. Однако авторы предполагают, что данное наблюдение обусловлено диабетической кардиальной нейропатией, что требует, с одной стороны, коррекции нагрузочной дозы, а с другой – важность учета СД при проведении клинических исследований [25, 26]. В то же время некоторые исследования показывают сопоставимую эффективность препарата у пациентов с диабетом и без него [88].

СД2Т ассоциирован с беспрецедентными ятрогенными рисками при применении амиодарона. Крупное исследование выявило его синергизм с производными сульфонилмочевины в провокации тяжелой гипогликемии, особенно при использовании высоких доз амиодарона или длительной терапии [89]. Кроме того, у пациентов с СД2Т чаще регистрируются амиодарон-индуцированные осложнения, такие как легочная токсичность [113, 114] и прогрессирование фиброза печени до стадии цирроза [92]. Способность СД2Т влиять на ФК и ФД амиодарона на различных уровнях диктует необходимость проведения проспективных клинических исследований и создания алгоритмов дозирования для этой группы пациентов. Пока этого не сделано, тщательное наблюдение за больными и контроль концентрации препарата в плазме могут оказаться весьма полезными.

Таким образом, дислипидемия, ожирение и СД2Т способны значимо влиять на ФК и ФД препарата, что требует особого внимания клиницистов и дальнейшего изучения. Однако нельзя недооценивать еще одно патологическое состояние, присущее пациентам на терапии амиодароном.

Хроническая СН и печеночный метаболизм

Современные клинические исследования [8–12] выявили парадоксальное увеличение неаритмической (общей) смертности у пациентов с СН, получающих амиодарон, несмотря на его доказанную антиаритмическую эффективность. Этот феномен, по мнению большинства исследователей, связан с кумулятивной токсичностью препарата, реализующейся через сложные мультиорганные взаимодействия [9–11].

У пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (СНсСФВ) негативные эффекты амиодарона реализуются через несколько взаимосвязанных механизмов. Во-первых, препарат способен индуцировать полиорганное поражение, включая легочную токсичность, гепатотоксичность и дисфункцию щитовидной железы. Эти осложнения потенцируют декомпенсацию СН и повышают риск фатальных исходов [14, 93]. Во-вторых, электрофизиологические свойства препарата могут провоцировать электромеханическую диссоциацию и нарушения проводимости (особенно у пациентов с выраженной СН, при которой ком-

плекс QRS исходно расширен) [94]. Эти эффекты усиливаются на фоне электролитного дисбаланса (в том числе в результате приема диуретиков) и лекарственных взаимодействий (например, с дигоксином) [95]. В-третьих, отрицательное инотропное действие при в/в введении высоких доз амиодарона может дополнительно уменьшить ФВ левого желудочка, особенно у пациентов с исходно сниженным сердечным выбросом и повышенным давлением его наполнения [93, 96]. У больных с устойчивыми желудочковыми тахиаритмиями, которым обычные ИКД заменены на сердечную ресинхронизирующую терапию, прием амиодарона коррелировал с меньшим сужением QRS, уменьшением ФВ левого желудочка и повышенной смертностью [12]. Наконец, амиодарон и ДЭА нарушают функцию митохондрий, снижая синтез АТФ, что способствует цитотоксичности на фоне общей энергетической депривации, обусловленной СН [45, 46].

Ключевым патогенетическим звеном токсичности амиодарона при СН может выступать нарушение печеночного метаболизма при кардиогепатическом синдроме – комплексе взаимосвязанных нарушений функции печени и сердца. При СНсСФВ снижение перфузии печени, ее венозная гиперемия, окислительный стресс и воспаление приводят к структурно-функциональной перестройке гепатоцитов и развитию кардиогепатического синдрома [97]. Его проявления, обозначаемые как кардиогенное острое повреждение печени (гипоксический гепатоз) и/или застойная гепатопатия, сопровождаются повышением активности таких маркеров холестаза, как щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, содержания билирубина, а также гипоальбуминемией, которые служат значимыми предикторами неблагоприятных исходов [98]. Это сложное взаимодействие подчеркивает важность контроля функции печени у пациентов с СНсСФВ, поскольку ее дисфункция не только отражает тяжесть СН, но и способствует прогрессированию последней [97].

Печеночная недостаточность при кардиогепатическом синдроме нарушает обезвреживание ксенобиотиков, включая амиодарон, что создает порочный круг: полипрагмазия (типичная для СН) вместе с прямой цитотоксичностью амиодарона усиливают нагрузку на печень, дисфункция которой усугубляет нарушения работы сердца. Дополнительными факторами выступают снижение объема распределения (вследствие гипоальбуминемии) и нарушение депонирования препарата из-за гипоперфузии, что наряду с замедлением элиминации увеличивает накопление амиодарона и/или ДЭА в тканях. Все это в конечном счете приводит к энергетическому дефициту, активации апоптоза или некрозу клеток. Важно отметить, что восстановление перфузии после имплантации устройств (сердечные насосы, ИКД) или трансплантации сердца может спровоцировать «рикошетную» токсичность за счет резкого перераспределения препарата и усиления окислительного стресса. Многообещающие данные получены при использовании дапаглифлозина и сакубитрила/валсартана, улучшающих функцию как сердца, так и печени [99, 100]. Эти подходы открывают пути для прерывания патогенетических циклов кардиогепатического синдрома и оптимизации безопасности антиаритмической терапии.

Таким образом, выявленная повышенная смертность, связанная с наивысшей степенью токсичности амиодарона на фоне СНсСФВ, обусловлена взаимным отягощением измененной ФК препарата и прогрессирующей полиорганной дисфункции. Оптимизация терапии амиодароном у данных пациентов требует тщательного контроля функции печени (печеночные пробы, показатели синтетической функции), электрофизиологических показателей, клинико-лабораторных признаков декомпенсации, а также проведения проспективных клинических исследований и разработки персонализированных подходов к дозированию амиодарона. Особая настороженность требуется при восстановлении перфузии, комбинации с другими гепатотоксичными препаратами и у пациентов с выраженной гипоальбуминемией.

Заключение и дальнейшие перспективы

Амиодарон остается ценным ААП, но его эффективность и токсичность могут быть скомпрометированы при определенных клинических сценариях, включая ожирение, СД, ДЛП и другие патологические состояния, нарушающие его печеночный метаболизм, распределение и элиминацию. Как показано в настоящем обзоре, ДЛП увеличивает связывание амиодарона с липопротеинами, изменяя его распределение в тканях и потенциально усиливая кардиотоксичность и гепатотоксичность. Ожирение снижает клиренс препарата из-за подавления CYP450 и изменяет объем распределения за счет отложения в жировой ткани, что приводит к непредсказуемым изменениям концентрации в плазме и тканях, предрасполагая к легочной токсичности и сниженной эффективности. СД2Т усугубляет окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, что может снизить антиаритмический эффект амиодарона. Дисфункция печени на фоне кардиоге-

патического синдрома способствует накоплению препарата в тканях и полиорганной токсичности.

Клинические последствия подчеркивают необходимость создания персонализированных стратегий дозирования амиодарона с учетом ИМТ, липидного профиля, коморбидной патологии, более тщательного контроля функций органов-мишеней, токсичности у пациентов с метаболическими нарушениями, а также, на индивидуальной основе, концентрации препарата в плазме крови. Пробелы в исследованиях включают ограниченные данные по ФК, специфичной для СД2Т, фармакогеномным влияниям (например, полиморфизмы CYP2C8/CYP3A4) и отсутствие проспективных клинических работ по изучению эффективности и безопасности амиодарона у людей с нарушениями метаболизма. Будущие направления подразумевают математическое моделирование ФК амиодарона, открытие биомаркеров для раннего выявления токсичности и проведение проспективных клинических исследований препарата в когортах лиц с метаболическими нарушениями. Пока этого не сделано, клиницистам следует учитывать изложенные данные при назначении амиодарона, взвешивать пользу и риски и, назначая препарат, тщательнее наблюдать за пациентами с нарушениями метаболизма на предмет возможных проявлений токсичности, которые могут ограничить его эффективность.

Список литературы / References

1. Hamilton D.Sr., Nandkeolyar S., Lan H., Desai P., Evans J., Hauschild C., Choksi D., Abudayyeh I., Contractor T., Hilliard A. Amiodarone: a comprehensive guide for clinicians. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2020;20(6):549–558. doi: 10.1007/s40256-020-00401-5

2. Șorodoc V., Indrei L., Dobroghii C., Asaftei A., Ceasovschih A., Constantin M., Lionte C., Morărașu B.C., Diaconu A.D., Șorodoc L. Amiodarone therapy: updated practical insights. *J. Clin. Med*. 2024;13(20):6094. doi: 10.3390/jcm13206094

3. Mujović N., Dobrev D., Marinković M., Russo V., Potpara T.S. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol. Res*. 2020;151:104521. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521

4. Zimetbaum P. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;125(2):381–389. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019927

5. Dan G.A., Martinez-Rubio A., Agewall S., Boriani G., Borggrefe M., Gaita F., van Gelder I., Gorenek B., Kaski J.C., Kjeldsen K., … ESC Scientific Document Group. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731–732an. doi: 10.1093/europace/eux373

6. Allen LaPointe N.M., Dai D., Thomas L., Piccini J.P., Peterson E.D., Al-Khatib S.M. Antiarrhythmic drug use in patients <65 years with atrial fibrillation and without structural heart disease. *Am. J. Cardiol*. 2015;115(3):316–322. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.005

7. Claro J.C., Candia R., Rada G., Baraona F., Larrondo F., Letelier L.M. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015;2015(12):CD008093. doi: 10.1002/14651858.CD008093.pub2

8. Gopinathannair R., Pothineni N.V.K., Trivedi J.R., Roukoz H., Cowger J., Ahmed M.M., Bhan A., Ravichandran A., Bhat G., Al Ahmad A., … Lakkireddy D. Amiodarone use and all-cause mortality in patients with a continuous-flow left ventricular assist device. *J. Am. Heart Assoc*. 2022;11(11):e023762. doi: 10.1161/JAHA.121.023762

9. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R., Domanski M., Troutman C., Anderson J., Johnson G., … Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(3):225–237. doi: 10.1056/NEJMoa043399

10. Baker W.L., Jennings D.L. Pre-cardiac transplant amiodarone use increases postoperative mortality: a meta-analysis. *Ann. Pharmacother*. 2016;50(6):514–515. doi: 10.1177/1060028016645117

11. Cooper L.B., Mentz R.J., Edwards L.B., Wilk A.R., Rogers J.G., Patel C.B., Milano C.A., Hernandez A.F., Stehlik J., Lund L.H. Amiodarone use in patients listed for heart transplant is associated with increased 1-year post-transplant mortality. *J. Heart Lung Transplant*. 2017;36(2):202–210. doi: 10.1016/j.healun.2016.07.009

12. Adelstein E.C., Althouse A.D., Davis L., Schwartzman D., Bazaz R., Jain S., Wang N., Saba S. Amiodarone is associated with adverse outcomes in patients with sustained ventricular arrhythmias upgraded to cardiac resynchronization therapy-defibrillators. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2019;30(3):348–356. doi: 10.1111/jce.13828

13. Xia Y., Forest S., Friedmann P., Chou L.C., Patel S., Jorde U., Goldstein D. Factors associated with prolonged survival in left ventricular assist device recipients. *Ann. Thorac. Surg*. 2019;107(2):519–526. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.08.054

14. Al-Hiari M., Abumuhfouz M., Kayali L., Panta U., Rueda Rios C. A fatal consequence: amiodarone-induced multiorgan toxicity. *Cureus*. 2024;16(6):e62260. doi: 10.7759/cureus.62260

15. Panchal A.R., Berg K.M., Kudenchuk P.J., Del Rios M., Hirsch K.G., Link M.S., Kurz M.C., Chan P.S., Cabañas J.G., Morley P.T., Hazinski M.F., Donnino M.W. 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2018;138(23):e740–e749. doi: 10.1161/CIR.0000000000000613

16. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A., Charron P., Corrado D., Dagres N., de Chillou C., … ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262

17. van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., Casado-Arroyo R., Caso V., Crijns H.J.G.M., De Potter T.J.R., Dwight J., Guasti L., Hanke T., … ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2024;45(36):3314–3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176

18. Chew N.W.S., Ng C.H., Tan D.J.H., Kong G., Lin C., Chin Y.H., Lim W.H., Huang D.Q., Quek J., Fu C.E., … Muthiah M.D. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab*. 2023;35(3):414–428. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.003

19. Chen H., Liu L., Wang Y., Hong L., Zhong W., Lehr T., Bragazzi N.L., Tang B., Dai H. Burden of cardiovascular disease attributable to metabolic risks in 204 countries and territories from 1990 to 2021. *Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes*. 2024;11(4):467–476. doi: 10.1093/ehjqcco/qcae090

20. Uno T., Sakakura K., Mukai Y., Takada M., Noda T., Kusano K., Hayakawa N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amiodarone in patients with hypertriglyceridemia: Two case reports. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther*. 2022;60(12):515–520. doi: 10.5414/CP204247

21. Hashimoto N., Doki K., Kawano S., Aonuma K., Ieda M., Homma M. Increased serum amiodarone concentration in hypertriglyceridemic patients: Effects of drug distribution to serum lipoproteins. *Clin. Transl. Sci*. 2022;15(3):771–781. doi: 10.1111/cts.13199

22. Hamdy D.A., Brocks D.R. Experimental hyperlipidemia causes an increase in the electrocardiographic changes associated with amiodarone. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2009;53(1):1–8. doi: 10.1097/FJC.0b013e31819359d1

23. Ligero C., Riera P., El-Amrani A., Bazan V., Guerra J.M., Herraez S., Viñolas X., Alegret J.M. Impact of body mass index in the cardioverter efficacy of amiodarone in persistent atrial fibrillation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(6):693. doi: 10.3390/ph17060693

24. Le V.K., Kavanagh K.M., Raj S.R., Pollak P.T. Tolerance of high-dose oral amiodarone for cardioversion of atrial flutter. *CJC Open*. 2022;4(8):724–728. doi: 10.1016/j.cjco.2022.04.006

25. Tamim M., Erdil N., Demirkilic U., Cetin L., Sener E., Tatar H. The response to antiarrhythmia therapy with amiodarone in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *The Internet Journal of Cardiology.* 2001;01(02). doi: 10.5580/20B4

26. Iervasi G., Clerico A., Bonini R., Nannipieri M., Manfredi C., Sabatino L., Biagini A., Donato L. Effect of antiarrhythmic therapy with intravenous loading dose of amiodarone: evidence for an altered response in diabetic patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 1998;18(3):109–120.

27. Colunga Biancatelli R.M., Congedo V., Calvosa L., Ciacciarelli M., Polidoro A., Iuliano L. Adverse reactions of Amiodarone. *J. Geriatr. Cardiol*. 2019;16(7):552–566. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.07.004

28. Gelman I., Sharma N., Mckeeman O., Lee P., Campagna N., Tomei N., Baranchuk A., Zhang S., El-Diasty M. The ion channel basis of pharmacological effects of amiodarone on myocardial electrophysiological properties, a comprehensive review. *Biomed. Pharmacother*. 2024;174:116513. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116513

29. Kodama I., Kamiya K., Toyama J. Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc. Res*. 1997;35(1):13–29. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00114-4

30. Kodama I., Kamiya K., Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am. J. Cardiol*. 1999;84(9A):20R–28R. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00698-0

31. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA*. 2007;298(11):1312–1322. doi: 10.1001/jama.298.11.1312

32. Drouin E., Lande G., Charpentier F. Amiodarone reduces transmural heterogeneity of repolarization in the human heart. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998;32(4):1063–1067. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00330-1

33. Latini R., Tognoni G., Kates R.E. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin. Pharmacokinet*. 1984;9(2):136–156. doi: 10.2165/00003088-198409020-00002

34. Freedman M.D., Somberg J.C. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J. Clin. Pharmacol*. 1991;31(11):1061–1069. doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03673.x

35. Plomp T.A., Wiersinga W.M., van Rossum J.M., Maes R.A. Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone and desethylamiodarone in rats after oral administration. *In Vivo*. 1987;1(5):265–279.

36. Somani P. Basic and clinical pharmacology of amiodarone: relationship of antiarrhythmic effects, dose and drug concentrations to intracellular inclusion bodies. *J. Clin. Pharmacol*. 1989;29(5):405–412. doi: 10.1002/j.1552-4604.1989.tb03352.x

37. Connolly S.J., Gupta R.N., Hoffert D., Roberts R.S. Concentration response relationships of amiodarone and desethylamiodarone. *Am. Heart J.* 1988;115(6):1208–1213. doi: 10.1016/0002-8703(88)90010-5

38. Vereckei A., Blazovics A., Gyorgy I., Feher E., Toth M., Szenasi G., Zsinka A., Foldiak G., Feher J. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 1993;4(2):161–177. doi: 10.1111/j.1540-8167.1993.tb01220.x

39. Ibrahim Fouad G., R Mousa M. The protective potential of alpha lipoic acid on amiodarone-induced pulmonary fibrosis and hepatic injury in rats. *Mol. Cell. Biochem*. 2021;476(9):3433–3448. doi: 10.1007/s11010-021-04173-7

40. Thu N.Q., Oh J.H., Tien N.T.N., Park S.M., Yen N.T.H., Phat N.K., Hung T.M., Nguyen H.T., Nguyen D.N., Yoon S., Kim D.H., Long N.Ph. The lipidome landscape of amiodarone toxicity: an in vivo lipid-centric multi-omics study. *bioRxiv*. 2025;2025.01.21.633980. doi: 10.1101/2025.01.21.633980

41. Hubel E., Fishman S., Holopainen M., Käkelä R., Shaffer O., Houri I., Zvibel I., Shibolet O. Repetitive amiodarone administration causes liver damage via adipose tissue ER stress-dependent lipolysis, leading to hepatotoxic free fatty acid accumulation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2021;321(3):G298–G307. doi: 10.1152/ajpgi.00458.2020

42. Martin W.J. 2nd, Kachel D.L., Vilen T., Natarajan V. Mechanism of phospholipidosis in amiodarone pulmonary toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1989;251(1):272–278.

43. Kapatou E., Skyrlas A., Agelaki M.G., Pantos C., Kolettis T.M., Malamou-Mitsi V. Amiodarone attenuates apoptosis, but induces phospholipidosis in rat alveolar epithelial cells. *J. Physiol. Pharmacol*. 2010;61(6):671–677.

44. Simonen P., Lommi J., Lemström K., Tolva J., Sinisalo J., Gylling H. Amiodarone accumulates two cholesterol precursors in myocardium: A controlled clinical study. *J. Intern. Med*. 2023;294(4):506–514. doi: 10.1111/joim.13693

45. Bolt M.W., Card J.W., Racz W.J., Brien J.F., Massey T.E. Disruption of mitochondrial function and cellular ATP levels by amiodarone and N-desethylamiodarone in initiation of amiodarone-induced pulmonary cytotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2001;298(3):1280–1289.

46. Beţiu A.M., Chamkha I., Gustafsson E., Meijer E., Avram V.F., Åsander Frostner E., Ehinger J.K., Petrescu L., Muntean D.M., Elmér E. Cell-permeable succinate rescues mitochondrial respiration in cellular models of amiodarone toxicity. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(21):11786. doi: 10.3390/ijms222111786

47. Liang H., Li H., Li F., Xiong X., Gao Y. Amiodarone advances the apoptosis of cardiomyocytes by repressing sigmar1 expression and blocking KCNH2-related potassium channels. *Curr. Mol. Med*. 2025;25(1):69–78. doi: 10.2174/0115665240265771231129105108

48. Mulder J.E., Brien J.F., Racz W.J., Takahashi T., Massey T.E. Mechanisms of amiodarone and desethylamiodarone cytotoxicity in nontransformed human peripheral lung epithelial cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011;336(2):551–559. doi: 10.1124/jpet.110.173120

49. Di Matola T., D'Ascoli F., Fenzi G., Rossi G., Martino E., Bogazzi F., Vitale M. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000;85(11):4323–4330. doi: 10.1210/jcem.85.11.6995

50. Sarma J.S., Pei H., Venkataraman K. Role of oxidative stress in amiodarone-induced toxicity. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*. 1997;2(1):53–60. doi: 10.1177/107424849700200107

51. Papiris S.A., Triantafillidou C., Kolilekas L., Markoulaki D., Manali E.D. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*. 2010;33(7):539–558. doi: 10.2165/11532320-000000000-00000

52. Kato R., Ijiri Y., Hayashi T. Amiodarone, unlike dronedarone, activates inflammasomes via its reactive metabolites: implications for amiodarone adverse reactions. *Chem. Res. Toxicol*. 2021;34(8):1860–1865. doi: 10.1021/acs.chemrestox.1c00127

53. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., … Шальнова С.А. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт*. 2023;22(8S):3791. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791

Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., … Shalnova S.A. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(8S):3791. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791

54. Karimivaselabadi A., Karimi S., Mostafa B., Abdolmajid Gh., Bazrafshan M.R., Silvia B., Mehdi Sh., Dehghan A. Identification and analysis of dyslipidemia risk factors in a population-based study: data from the fasa persian cohort. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*. 2024;14(1): 36–46. doi: 10.18502/jabs.v14i1.14801

55. Abera A., Worede A., Hirigo A.T., Alemayehu R., Ambachew S. Dyslipidemia and associated factors among adult cardiac patients: a hospital-based

comparative cross-sectional study. *Eur. J. Med. Res*. 2024;29(1):237. doi: 10.1186/s40001-024-01802-x

56. Shayeganpour A., Korashy H., Patel J.P., El-Kadi A.O., Brocks D.R. The impact of experimental hyperlipidemia on the distribution and metabolism of amiodarone in rat. *Int. J. Pharm*. 2008;361(1-2):78–86. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.05.019

57. Shayeganpour A., Jun A.S., Brocks D.R. Pharmacokinetics of Amiodarone in hyperlipidemic and simulated high fat-meal rat models. *Biopharm. Drug Dispos*. 2005;26(6):249–257. doi: 10.1002/bdd.457

58. Shayeganpour A., Lee S.D., Wasan K.M., Brocks D.R. The influence of hyperlipoproteinemia on in vitro distribution of amiodarone and desethylamiodarone in human and rat plasma. *Pharm. Res*. 2007;24(4):672–678. doi: 10.1007/s11095-006-9186-z

59. Allen L.B., Genaro-Mattos T.C., Anderson A., Porter N.A., Mirnics K., Korade Z. Amiodarone alters cholesterol biosynthesis through tissue-dependent inhibition of emopamil binding protein and dehydrocholesterol reductase 24. *ACS Chem. Neurosci*. 2020;11(10):1413–1423. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00042

60. Pollak P.T., Tan M.H. Elevation of high-density lipoprotein cholesterol in humans during long-term therapy with amiodarone. *Am. J. Cardiol*. 1999;83(2):296–300, A7. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00846-7

61. Wiersinga W.M., Trip M.D., van Beeren M.H., Plomp T.A., Oosting H. An increase in plasma cholesterol independent of thyroid function during long-term amiodarone therapy. A dose-dependent relationship. *Ann. Intern. Med*. 1991;114(2):128–132. doi: 10.7326/0003-4819-114-2-128

62. Tsartsalis D., Korela D., Karlsson L.O., Foukarakis E., Svensson A., Anastasakis A., Venetsanos D., Aggeli C., Tsioufis C., Braunschweig F., Dragioti E., Charitakis E. Risk and protective factors for sudden cardiac death: an umbrella review of meta-analyses. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:848021. doi: 10.3389/fcvm.2022.848021

63. Sørensen T.I.A. Forecasting the global obesity epidemic through 2050. *Lancet*. 2025;405(10481):756–757. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00260-0

64. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая А.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., … Шальнова С.А. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт*. 2023;22(8S):3793. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793

Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., … Shalnova S.A. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3793. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3793

65. Remme C.A. Sudden cardiac death in diabetes and obesity: mechanisms and therapeutic strategies. *Can. J. Cardiol*. 2022;38(4):418–426. doi: 10.1016/j.cjca.2022.01.001

66. Abdussalam A., Al-Agili M., Al Nebaihi H.M., Mayo P.R., Gabr R.Q., Brocks D.R. Dietary-induced obesity and changes in the biodistribution and metabolism of amiodarone in the rat. *J. Pharm. Sci*. 2018;107(11):2938–2945. doi: 10.1016/j.xphs.2018.06.032

67. Fukuchi H., Nakashima M., Araki R., Komiya N., Hayano M., Yano K., Sasaki H., Yukawa E. Effect of obesity on serum amiodarone concentration in Japanese patients: population pharmacokinetic investigation by multiple trough screen analysis. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2009;34(3):329–336. doi: 10.1111/j.1365-2710.2008.00987.x

68. Abdussalam A., Elshenawy O.H., Bin Jardan Y.A., El-Kadi A.O.S., Brocks D.R. The obesogenic potency of various high-caloric diet compositions in male rats, and their effects on expression of liver and kidney proteins involved in drug elimination. *J. Pharm. Sci*. 2017;106(6):1650–1658. doi: 10.1016/j.xphs.2017.02.002

69. Провоторов В.М., Глуховский М.Л. Сравнительная эффективность амиодарона и бисопролола в лечении желудочковой экстрасистолии у пациентов с метаболическим синдромом. *Рац. фармакотерапия в кардиол*. 2009;5(6):29–34. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-6-29-34

Provotorov V.M., Glukhovsky M.L. Comparative efficacy of amiodarone and bisoprolol in treatment of ventricular premature beats in patients with metabolic syndrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(6):29–34. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-6-29-34

70. Le V.K., Kavanagh K.M., Raj S.R., Pollak P.T. Tolerance of high-dose oral amiodarone for cardioversion of atrial flutter. *CJC Open*. 2022;4(8):724–728. doi: 10.1016/j.cjco.2022.04.006

71. Ornelas-Loredo A., Kany S., Abraham V., Alzahrani Z., Darbar F.A., Sridhar A., Ahmed M., Alamar I., Menon A., Zhang M., … Darbar D. Association between obesity-mediated atrial fibrillation and therapy with sodium channel blocker antiarrhythmic drugs. *JAMA Cardiol*. 2020;5(1):57–64. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4513

72. Sha R., Baines O., Hayes A., Tompkins K., Kalla M., Holmes A.P., O'Shea C., Pavlovic D. Impact of obesity on atrial fibrillation pathogenesis and treatment options. *J. Am. Heart Assoc*. 2024;13(1):e032277. doi: 10.1161/JAHA.123.032277

73. Koike H., Fujino T., Koike M., Shinohara M., Kitahara K., Kinoshita T., Yuzawa H., Suzuki T., Sato H., Fukunaga S., Kobayashi K., Ikeda T. Obesity is associated with the development of interstitial pneumonia under long-term administration of amiodarone in refractory atrial fibrillation patients. *Int. Heart J*. 2016;57(1):30–34. doi: 10.1536/ihj.15-276

74. Colby R., Geyer H. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *JAAPA*. 2017;30(11):23–26. doi: 10.1097/01.JAA.0000524713.17719.c8

75. Bourron O., Ciangura C., Bouillot J.L., Massias L., Poitou C., Oppert J.M. Amiodarone-induced hyperthyroidism during massive weight loss following gastric bypass. *Obes. Surg*. 2007;17(11):1525–1528. doi: 10.1007/s11695-008-9415-0

76. Osafehinti D., Rakhlin L., Park P., Resta C.A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis after weight loss following sleeve gastrectomy. *J. Endocr. Soc*. 2020;4(Suppl 1):SAT-474. doi: 10.1210/jendso/bvaa046.223

77. Lafuente-Lafuente C., Alvarez J.C., Leenhardt A., Mouly S., Extramiana F., Caulin C., Funck-Brentano C., Bergmann J.F. Amiodarone concentrations in plasma and fat tissue during chronic treatment and related toxicity. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2009;67(5):511–519. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03381.x

78. Mattar W., Juliar B., Gradus-Pizlo I., Kwo P.Y. Amiodarone hepatotoxicity in the context of the metabolic syndrome and right-sided heart failure. *J. Gastrointestin Liver Dis*. 2009;18(4):419–423.

79. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2023;402(10397):203–234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6

80. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сах. диабет*. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035

Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104–123. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13035

81. 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. 11-й выпуск. *Сах. диабет*. 2023;26(2S):1–157. doi: 10.14341/DM13042

Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepkina O., Peterkova V., Artemova E., Bardyugov P., Beshlieva D., … Yaroslavtseva M. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. *Sakharnyi diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13042

82. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., Bannuru R.R., Brown F.M., Bruemmer D., Collins B.S., Hilliard M.E., Isaacs D., Johnson E.L., … on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19–S40. doi: 10.2337/dc23-S002

83. Gwilt P.R., Nahhas R.R., Tracewell W.G. The effects of diabetes mellitus on pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *Clin. Pharmacokinet*. 1991;20(6):477–490. doi: 10.2165/00003088-199120060-00004

84. Dostalek M., Akhlaghi F., Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin. Pharmacokinet*. 2012;51(8):481–499. doi: 10.2165/11631900-000000000-00000

85. Nakamura K., Miyoshi T., Yoshida M., Akagi S., Saito Y., Ejiri K., Matsuo N., Ichikawa K., Iwasaki K., Naito T., … Ito H. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(7):3587. doi: 10.3390/ijms23073587

86. Connolly S.J., Camm A.J., Halperin J.L., Joyner C., Alings M., Amerena J., Atar D., Avezum Á., Blomström P., Borggrefe M, … PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*. 2011;365(24):2268–2276. doi: 10.1056/NEJMoa1109867

87. Ito I., Hayashi Y., Kawai Y., Iwasaki M., Takada K., Kamibayashi T., Yamatodani A., Mashimo T. Diabetes mellitus reduces the antiarrhythmic effect of ion channel blockers. *Anesth. Analg*. 2006;103(3):545–550. doi: 10.1213/01.ane.0000229709.29185.88

88. Zebis L.R., Christensen T.D., Thomsen H.F., Hjortdal V.E. Amiodarone protects diabetics and non-diabetics undergoing coronary artery bypass grafting equally. *Scand. Cardiovasc. J*. 2008;42(3):173–177. doi: 10.1080/14017430701798820

89. Lai J.H., Wang M.T., Wu C.C., Huang Y.L., Lu C.H., Liou J.T. Risk of severe hypoglycemic events from amiodarone-sulfonylureas interactions: A population-based nested case-control study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 2020;29(8):842–853. doi: 10.1002/pds.5034

90. Viswam D., Nair S.G., Patel V., Nagaraj. Ultra-short course of low-dose amiodarone-induced post-operative fatal pulmonary toxicity. *J. Assoc. Physicians India*. 2011;59:443–447.

91. Miyaki J., Souma S., Narumiya Y., Chiba S. Case of unilateral organizing pneumonia induced by amiodarone pulmonary toxicity. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2009;47(5):393–398. [In Japanese].

92. Huang C.H., Lai Y.Y., Kuo Y.J., Yang S.C., Chang Y.J., Chang K.K., Chen W.K. Amiodarone and risk of liver cirrhosis: a nationwide, population-based study. *Ther. Clin. Risk Manag*. 2019;15:103–112. doi: 10.2147/TCRM.S174868

93. Lopes Dos Santos A., Lagarto M., Gouveia C. A rare case of intravenous amiodarone toxicity. *Cureus*. 2022;14(8):e27958. doi: 10.7759/cureus.27958

94. Auricchio A., Nisam S., Klein H.U. Perspectives: does amiodarone increase non-sudden deaths? If so, why? *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2000;4(4):569–574. doi: 10.1023/a:1026505329169

95. Coceani M., Mariotti R. Is amiodarone safe in heart failure? *BMJ*. 2006;332(7537):317–318. doi: 10.1136/bmj.332.7537.317

96. Remme W.J., van Hoogenhuyze D.C. Hemodynamic profile of amiodarone during acute and long-term administration in patients with ventricular dysfunction. *Cardioscience.* 1990;1(3):169–176.

97. Muminov D.K., Rakhmatullaev A.M. Structural and functional state of the liver in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*. 2024;6(09):11–15. doi: 10.37547/TAJMSPR/Volume06Issue09-03

98. Klimczak-Tomaniak D., Andrzejczyk K., Abou Kamar S., Baart S., van Boven N., Akkerhuis K.M., Constantinescu A., Caliskan K., Simsek S., Germanse T., … Kardys I. Temporal evolution of liver function parameters predicts clinical outcome in chronic heart failure patients (Bio-SHiFT study). *Cardiol. J*. 2024;31(3):409–417. doi: 10.5603/cj.95174

99. Adamson C., Cowan L.M., de Boer R.A., Diez M., Drożdż J., Dukát A., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Ljungman C.E.A., … Jhund P.S. Liver tests and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: findings from DAPA-HF. *Eur. J. Heart Fail*. 2022;24(10):1856–1868. doi: 10.1002/ejhf.2649

100. Suzuki K., Claggett B., Minamisawa M., Packer M., Zile M.R., Rouleau J., Swedberg K., Lefkowitz M., Shi V., McMurray J.J.V., Zucker S.D., Solomon S.D. Liver function and prognosis, and influence of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2020;22(9):1662–1671. doi: 10.1002/ejhf.1853

Сведения об авторах:

Козлов Евгений Дмитриевич, ORCID: 0000-0001-8373-6109, e-mail: dr.kozlov@yandex.ru
Зорькина Ангелина Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1122-9532, e-mail: wind-lina@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy D. Kozlov, ORCID: 0000-0001-8373-6109, e-mail: dr.kozlov@yandex.ru
Angelina V. Zorkina, doctor of medical science, professor, ORCID: 0000-0003-1122-9532, e-mail: wind-lina@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2025
После доработки 22.04.2025
Принята к публикации 25.08.2025

Received 10.04.2025
Revision received 22.04.2025
Accepted 25.08.2025

УДК 616-092 DOI: 10.18699/SSMJ20250509
Обзор литературы / Review article

Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на систему гемостаза у пациентов с ревматоидным артритом

А.А. Кононыхин

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Академика Г.А. Илизарова
640014, г. Курган, ул. Марии Ульяновой, 6

Резюме

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) имеют повышенный риск развития атеросклероза. Существенный вклад в прогрессирование атеросклеротического поражения артерий у больных РА вносят активация системы гемостаза и системное воспаление. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) все чаще применяются у пациентов с РА. Учитывая наличие взаимосвязи между системным воспалением и гемостатическими нарушениями, не лишено оснований предположение о том, что ГИБП могут оказывать влияние на систему гемостаза у больных РА. Цель исследования – на основе анализа данных научных исследований продемонстрировать влияние генно-инженерной биологической терапии на систему гемостаза, а также оценить связь между системным воспалением и гиперкоагуляцией у пациентов с РА. **Материал и методы.** Поиск публикаций проводился в научных базах данных Scopus, Web of Sciences, PubMed, The Cochrane Library, eLibrary. В качестве маркеров поиска использовались следующие ключевые слова и словосочетания: ревматоидный артрит (rheumatoid arthritis), атеросклероз (atherosclerosis), гемостаз (hemostasis), тромбоз (thrombosis), противоревматическая терапия (antirheumatic therapy), цитокины (cytokines), системное воспаление (systemic inflammation). Глубина поиска – 2014–2024 гг. **Результаты и их обсуждение.** Благоприятное влияние ГИБП на снижение протромбогенного потенциала у больных РА связано со снижением выраженности системного воспаления, модификацией цитокинового статуса, улучшением функции эндотелия. Имеются данные, свидетельствующие о негативном влиянии ГИБП на систему гемостаза у пациентов с РА, что выражается в увеличении риска возникновения венозных и артериальных тромбозов и развития кровотечений. **Заключение.** Изучение влияния ГИБП на свертывающую систему крови, а также уточнение патогенетических взаимосвязей между патологией гемостаза и системным воспалением у пациентов с РА представляет значительный научный интерес с точки зрения как снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики тромбоэмболических осложнений, так и поиска новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, гемостаз, тромбоз, противоревматическая терапия, цитокины, системное воспаление.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Кононыхин А.А., e-mail: kononykhin.al98@mail.ru
Для цитирования. Кононыхин А.А. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на систему гемостаза у пациентов с ревматоидным артритом. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):111–129. doi: 10.18699/SSMJ20250509

The effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on the pathology of the hemostatic system in patients with rheumatoid arthritis

A.A. Kononykhin

Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics
640014, Kurgan, Marii Ulyanovoy st., 6

Abstract

Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of developing atherosclerosis. A significant contribution to the progression of atherosclerotic arterial disease in patients with RA is made by activation of the hemostatic system and systemic inflammation. Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) are increasingly used in patients with RA. Considering the relationship between systemic inflammation and hemostatic disorders, it is not unreasonable to assume that bDMARD may have an effect on the hemostatic system in patients with RA. The aim of the study is to demonstrate the effect of bDMARD on the hemostasis system based on the analysis of scientific research data, as well as evaluate the relationship between systemic inflammation and hypercoagulation in patients with RA. **Material and methods.** The search for publications was carried out in scientific databases Scopus, Web of Sciences, PubMed, the Cochrane Library, and eLibrary. The following keywords and phrases were used as search markers: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, hemostasis, thrombosis, antirheumatic therapy, cytokines, systemic inflammation. Search depth – 2014–2024. **Results and discussion.** The beneficial effect of bDMARD on reducing the prothrombogenic potential in patients with RA is associated with a decrease in systemic inflammation, modification of cytokine status, and improvement of endothelial function. There is evidence of a negative effect of bDMARD on the hemostatic system in patients with RA, which is reflected in an increased risk of venous and arterial thrombosis and the development of bleeding. **Conclusions.** Studying the effect of bDMARD on the blood coagulation system, as well as clarifying the pathogenetic relationships between the pathology of hemostasis and systemic inflammation in patients with RA is of significant scientific interest from the point of view of both reducing the risk of developing cardiovascular diseases, preventing thromboembolic complications, and searching for new therapeutic targets.

Key words: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, hemostasis, thrombosis, antirheumatic therapy, cytokines, systemic inflammation.

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

Correspondence author. Kononykhin A.A., e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Citation. Kononykhin A.A. The effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on the pathology of the hemostatic system in patients with rheumatoid arthritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):111–129. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250509

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хронически протекающее иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и системным поражением внутренних органов [1]. В соответствии с данными эпидемиологических исследований, распространенность РА в различных регионах мира колеблется от 0,5 до 2 % [2]. В РФ за 2019 г. официально зарегистрировано 324 500 пациентов с РА [3]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и снижения продолжительности жизни больных РА [4]. Специалисты Европейской антиревматической лиги (EULAR) рекомендуют умножать имеющийся риск сердечно-сосудистых осложнений на 1,5 у пациентов с РА [5]. Важность проблемы повышенного сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных РА отмечают специалисты Американской кардиологической ассоциации (AHA) и Американского колледжа кардиологов (ACC) – в соответствии с их рекомендацией для оценки субклинического атеросклероза у данных пациентов целесообразным является исследование уровня коронарного кальция [6].

При РА существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность вносят традиционные факторы ССР, такие как артериальная гипертензия, курение, ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность [7]. Ускоренное прогрессирование атеросклероза у пациентов с РА связанно как со степенью активности системного воспаления, так и с традиционными факторами ССР [8]. Имеются данные, свидетельствующие о наличии патофизиологических взаимосвязей между системным воспалением и гемостатическими нарушениями [9]. На сегодняшний день установлено, что у больных РА наблюдаются прокоагулянтные изменения в свертывающей системе крови. Активация системы гемостаза может оказывать влияние на прогрессирование атеросклероза и увеличение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с РА. Прокоагулянтное состояние, наблюдаемое у пациентов с РА, обусловливает не только прогрессирование атеросклеротического поражения артерий, но и повышенный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ). W.S. Chung et al. установлено, что риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) выше в 3,36 и 2,07 раза соответственно у больных РА по сравнению с пациентами без РА с поправкой

на возраст, пол и сопутствующие заболевания [10]. L. Li et al. указывают, что у больных РА по сравнению с общей популяцией существует повышенный риск развития ВТЭ (28 %), ТГВ (30 %) и ТЭЛА (25 %), который не связан с традиционными факторами риска ВТЭ и наиболее высок в первый год после постановки диагноза РА (60 %) [11]. P. Ungprasert et al. после анализа 9 научных работ, посвященных нарушению гемостаза при РА, сообщили об объединенном относительном риске (ОР) 1,96 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,81–2,11), 2,17 (95 % ДИ 2,05–2,31) и 2,08 (95 % ДИ 1,75–2,47) для ВТЭ, ТЭЛА и ТГВ соответственно у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми [12].

В ходе метаанализа J.J. Lee et al. выявлена прямая связь между РА и ВТЭ с результирующим отношением шансов (ОШ) 2,23 (95 % ДИ 2,02–2,47) из 10 включенных исследований, сравнивающих больных РА с популяциями, сопоставимыми по возрасту, полу и другим сопутствующим заболеваниям. L.J. Hu et al. с помощью метаанализа установили, что у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми совокупное ОШ равно 2,23 (95 % ДИ 1,79–2,77), 2,15 (95 % ДИ 1,39–3,49) и 2,25 (95 % ДИ 1,70–2,98) для ВТЭ, ТЭЛА и ТГВ соответственно [13]. В метаанализе Z.A. Fazal et al. продемонстрировано, что объединенные коэффициенты риска ВТЭ, ТГВ и ТЭЛА у больных РА составляют 1,57 (95 % ДИ 1,41–1,76), 1,58 (95 % ДИ 1,26–1,97) и 1,57 (95 % ДИ 1,30–1,88) соответственно [14]. Ингибиторы циклооксигеназы-2 и глюкокортикостероиды, часто использующиеся при лечении РА, могут увеличивать риск ВТЭ [15, 16]. М.А. Сатыбалдыева и соавт. указывают, что факторами риска развития ВТЭ у пациентов с РА являются высокая активность заболевания, оцениваемая по DAS-28 (Disease Activity Score-28), варикозное расширение вен нижних конечностей, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия [17].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) все чаще применяются при лечении РА. Учитывая наличие взаимосвязи между системным воспалением и гемостатическими нарушениями, не лишено оснований предположение о том, что ГИБП могут оказывать влияние на систему гемостаза у больных с РА. Цель исследования – на основе анализа данных научных исследований продемонстрировать влияние генно-инженерной биологической терапии на систему гемостаза, а также оценить связь между системным воспалением и гиперкоагуляцией у пациентов с РА.

Материал и методы

Поиск публикаций проводился в научных базах данных Scopus, Web of Sciences, PubMed, The Cochrane Library, eLibrary. В качестве маркеров поиска использовались следующие ключевые слова и словосочетания: ревматоидный артрит (rheumatoid arthritis), атеросклероз (atherosclerosis), гемостаз (hemostasis), тромбоз (thrombosis), противоревматическая терапия (antirheumatic therapy), цитокины (cytokines), системное воспаление (systemic inflammation). Глубина поиска – 2014–2024 гг. Темы, не имевшие достаточного освещения в указанный временной интервал, изучались до 2002 г. Из 989 исследованных научных работ в обзор включены 144 публикации, отвечающие заявленной цели. Применялись методы системного анализа с элементами структурирования информации.

Результаты и их обсуждение

Влияние системного воспаления на гемостаз при РА

Гемоциты у низших организмов могут являться общим звеном, от которого произошли система свертывания крови и иммунная система [18]. Это может объяснять патогенетические связи между системой гемостаза и иммунитетом у человека при некоторых заболеваниях, в том числе при РА. В крови пациентов с РА отмечаются повышенные уровни фибриногена [19–21], тромбоцитов [22] и D-димеров [23], что в совокупности свидетельствует о гиперкоагуляции и предтромботическом состоянии [24, 25]. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α при РА способствуют увеличению синтеза фибриногена в печени, который является не только ключевым фактором свертывания крови, но и важнейшим провоспалительным маркером. Он способствует развитию гиперкоагуляции, что приводит к повышению риска артериальных и венозных тромбозов, прогрессированию дисфункции эндотелия. Кроме того, при РА фибриноген подвергается посттрансляционной модификации – цитруллинированию. Накопление цитруллинированного фибриногена в синовиальной оболочке и в сосудах микроциркуляторного русла способствует активации макрофагов и фибробластов, приводя к усилению повреждения суставов, прогрессированию тромбовоспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [26].

Следует отметить, что при РА наблюдается как локальная, так и системная дерегуляция путей фибринолиза и коагуляции [27]. Имеются данные, свидетельствующие о нарушении функционирования тканевого активатора плазминогена (tissue-type plasminogen activator, tPA) у пациентов с РА [28, 29]. Высокая активность системного воспаления, окислительный стресс, а также вли-

яние ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 могут способствовать снижению продукции tPA. Кроме того, в условиях системного воспаления нарушается нормальная полимеризация молекул фибрина, что приводит к образованию фибриновых сгустков с измененной структурой, вследствие чего tPA даже в повышенной концентрации не может в полной мере реализовать свои биологические эффекты [30]. Нарушение процессов фибринолиза при РА обусловливается также и тем, что воспаление стимулирует продукцию ингибитора активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), который снижает активность плазмина и способствует накоплению фибрина [31]. При РА ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 повышают продукцию PAI-1 гепатоцитами, эндотелиальными клетками и синовиоцитами, а также способствуют активации транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells), что усиливает экспрессию гена, кодирующего PAI-1. Кроме того, окислительные модификации белков, возникающие в условиях системного воспаления при РА, могут увеличивать активность PAI-1; его уровень также может повышаться вследствие сопутствующей гипергликемии, вызванной нарушением углеводного обмена, сахарным диабетом или терапией глюкокортикостероидами [32].

Хроническое воспаление, наблюдаемое при РА, характеризуется выработкой и секрецией в кровь провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и других), которые индуцируют протромботическое состояние за счет активации эндотелия, что способствует экспрессии тканевого фактора (ТФ) и ингибированию путей фибринолиза и протеина С [33, 34]. Взаимное влияние цитокинов и факторов системы гемостаза обусловливает развитие тромбовоспаления при РА. Тромбин может напрямую активировать ИЛ-1α – важнейший цитокин, участвующий в патогенезе РА [35]. В свою очередь ИЛ-6 способствует развитию тромбоцитоза и гиперреактивности тромбоцитов, а Т-клеточная передача сигнала ИЛ-6 потенцирует тромбовоспаление и ЭД, вызванную ангиотензином II [36, 37]. Повышение концентрации ИЛ-6 также приводит к увеличению продукции фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) и ТФ у пациентов с РА [38]. vWF, большая многомерная гликопротеиновая молекула, синтезируемая эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, играет критическую роль в первичном гемостазе, обеспечивая адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию, а также стабилизируя фактор свертывания VIII. При РА системное воспаление приводит к активации эндотелия, что увеличивает продукцию vWF, усиливая тем самым адгезию и агрегацию тромбоцитов и повышая риск тромбообразования. В условиях системного воспаления при РА может нарушаться посттрансляционная модификация vWF, что приводит к появлению функционально измененных молекул с повышенной склонностью к агрегации. Кроме того, vWF усиливает адгезию к поверхности эндотелия моноцитов и нейтрофилов (хотя и менее выражено, чем тромбоцитов), способствуя тем самым их миграции в очаг воспаления и усиливая поражение суставов. Вместе с тем у некоторых больных РА может развиваться гипофункция vWF, что обусловливается повреждением эндотелия и, как следствие, уменьшением продукции vWF. Также у ряда пациентов могут образовываться антитела к vWF, снижающие его активность, что увеличивает риск кровотечений. G.G. Ristić et al. выявили, что у пациентов, страдающих РА, уровень vWF коррелирует с развитием атеросклероза сонных артерий, а также со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацией фибриногена и ревматоидного фактора [39]. G. Gurol et al. обнаружили корреляцию уровня vWF и белка плотных межклеточных соединений клаудина-5 с СОЭ, содержанием С-реактивного белка (СРБ) и активностью заболевания, оцениваемую по DAS-28, что может свидетельствовать о взаимосвязи ЭД, системного воспаления и активации системы гемостаза у пациентов с РА [40].

ТФ (фактор свертывания III) – мембранный гликопротеин, экспрессируемый преимущественно в экстраваскулярных клетках, играет критическую роль в инициации коагуляции. В физиологических условиях ТФ экспрессируется клетками, не контактирующими непосредственно с кровью, такими как фибробласты адвентиции сосудов, перициты и некоторые типы эпителиальных клеток. При повреждении сосудистой стенки или активации клеток, экспрессирующих ТФ, последний связывается с фактором свертывания VII/VIIa, образуя комплекс ТФ-VIIa, который активирует факторы X и IX, запуская каскад свертывания, приводящий к образованию тромбина и последующему формированию фибринового сгустка. Экспрессия ТФ регулируется цитокинами, факторами роста, липополисахаридами и другими медиаторами воспаления на транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном уровнях. На транскрипционном уровне ключевую роль играют транскрипционные факторы, такие как NF-κB, AP-1 (activator protein-1) и Egr-1 (early growth response protein-1), которые связываются с регуляторными элементами гена *F3*, кодирующего ТФ, и модулируют его экспрессию [41]. При РА ИЛ-1 и ФНО-α, продуцируемые активированными макрофагами и синовиальны-

ми фибробластами, индуцируют экспрессию *F3* в различных клетках, включая моноциты, эндотелиоциты, клетки гладкой мускулатуры сосудов. Данный механизм включает активацию NF-κB и AP-1, которые связываются с промоторной областью *F3*. Активация коагуляционного каскада, запускаемого ТФ, приводит к образованию тромбина и других факторов свертывания [42]. Тромбин, в свою очередь, может активировать макрофаги и эндотелиальные клетки и стимулировать продукцию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α. Формируется порочный круг, в результате которого у пациентов с РА в условиях системного воспаления существенно повышается риск развития инфарктов, ишемических инсультов и тромбоэмболических событий.

Тромбовоспаление, наблюдаемое у пациентов с РА, играет важнейшую роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения артерий, что является ключевым фактором увеличения риска ССЗ. На сегодняшний день в научной среде в качестве важного звена патогенеза атеросклероза обсуждается активация нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) посредством запрограммированного пути гибели клеток – нетоза [43, 44]. Кроме того, одним из важнейших патофизиологических механизмов развития атеротромбоза является эрозирование атеросклеротической бляшки (АТБ) [45, 46]. E.J. Folco et al. установили влияние NETs на повышение активности катепсина G и ИЛ-1α, что приводило к развитию ЭД и прогрессированию атеросклеротического поражения артерий [47]. При РА под воздействием ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду усиливается генерация NETs. В экспериментальном исследовании G. Franck et al. обнаружено, что NETs причинно участвуют в острых тромботических осложнениях поражений интимы у мышей, которые повторяют особенности поверхностных эрозий у людей [48]. Также показано, что склонные к эрозии бляшки сонной артерии человека демонстрируют более высокое содержание NETs, чем бляшки со склонностью к разрыву или стабильными характеристиками [49]. Возможными механизмами развития атеротромбоза при РА является способность NETs захватывать циркулирующие тромбоциты и факторы свертывания крови, а также активировать тромбоциты посредством нейтрофильных протеаз и гистонов [50–52]. Кроме того, NETs-ассоциированные эффекторы, включая нейтрофильную эластазу, протеиназу-3 и гистоны, могут индуцировать экспрессию ТФ, который является инициатором внешнего каскада свертывания крови [53–55]. Таким образом, патология системы гемостаза вносит существенный вклад в прогрессирование атеросклероза, а наличие системного воспаления, наблюдаемого у пациентов с РА, модифицирует прокоагулянтные нарушения и приводит к усилению протромботического состояния.

Немаловажную роль в активации системы гемостаза и прогрессировании системного воспаления при РА играют форменные элементы крови. Одним из изменений, вызванных системным воспалением и окислительным стрессом, наблюдаемым в эритроцитах и тромбоцитах, является выработка микрочастиц клеточного происхождения (МКП) [56]. При РА уровень циркулирующих МКП, экспонирующих компоненты комплемента или молекулы-активаторы, повышен и коррелирует с активностью заболевания и маркерами системного воспаления [57, 58]. У пациентов с РА повышен уровень МКП, происходящих из тромбоцитов, которые принимают участие в патофизиологических взаимосвязях между системой гемостаза и провоспалительными цитокинами [59]. Установлено, что МКП, полученные из тромбоцитов, стимулируют синовиальные клетки к высвобождению ИЛ-6 и ИЛ-8 в суставное пространство, что может свидетельствовать о взаимосвязи нарушений системы гемостаза, системного воспаления и степени прогрессирования костной деструкции [60]. M. Xu et al. демонстрируют, что антигены цитруллинированного фибриногена и виментина на поверхности МКП, связанных с тромбоцитами, взаимодействуют с аутоантителами, присутствующими в суставах пациентов с РА, активируя нейтрофилы и усиливая воспаление синовальной оболочки [61].

МКП тромбоцитов при РА наряду с усилением степени тяжести системного воспаления способствуют повреждению клеток эндотелия, приводя к ЭД, что подтверждает их роль в повреждении сосудистой стенки [62]. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие об изменении мембраны тромбоцитов и эритроцитов в условиях системного воспаления, что может оказывать влияние на систему гемостаза у пациентов с РА [63]. Имеются все основания полагать, что МКП средних и крупных размеров, часть из которых образуется из тромбоцитов, регулируют активацию В-клеток, тем самым усиливая системное воспаление при РА [64]. Тромбоцитоз и увеличение среднего объема тромбоцитов у больных РА свидетельствуют о стимуляции тромбоцитопоэза, что может обусловливаться влиянием медиаторов хронического воспаления [65]. Показано, что тромбоцитоз у пациентов с РА имеет патофизиологические взаимосвязи с иммунологическими и провоспалительными маркерами и может рассма-

триваться как показатель активности заболевания [66]. S.A.A. Khaled et al. предлагают использовать тромбоцитарные индексы при оценке активности РА [67]. Тромбоциты, взаимодействуя с моноцитами, Т-лимфоцитами, а также способствуя хемотаксису нейтрофилов и образованию NETs, потенцируют воспаление при РА, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров активности заболевания [68]. H.A. Khan et al. установили связь ширины распределения эритроцитов и среднего объема тромбоцитов с активностью заболевания при РА, оцениваемой по DAS-28, что свидетельствует о взаимосвязи гемостатических нарушений и системного воспаления [69]. Анализ взаимосвязи степени тяжести системной воспалительной реакции с прокоагулянтным состоянием у больных РА, системной красной волчанкой, реактивным и псориатическим артритом показал, что повышение уровня D-димеров сопряжено с увеличением содержания ИЛ-6, ИЛ-8, растворимого рецептора ИЛ-2, β2-микроглобулина, а также СРБ, при этом уровень ФНО-α значимо не различался в исследуемых группах [70]. Несмотря на то, что данные ревматологические заболевания сопровождаются активацией различных цитокинов и провоспалительных маркеров, связь между гиперкоагуляцией и системным воспалением представляется несомненной.

Рецептор эндотелиального протеина С (endothelial protein C receptor, EPCR) представляет собой трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется на эндотелиоцитах, моноцитах, нейтрофилах и некоторых других клетках. EPCR обладает высоким сродством к протеину С, который при связывании с EPCR переносится на поверхность эндотелиальных клеток, где служит субстратом для тромбин-тромбомодулинового комплекса. Тромбин, связанный с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток, активирует протеин С, тот, в свою очередь, вместе с кофактором (протеином S) инактивирует факторы свертывания Va и VIIIa, что приводит к замедлению образования тромбина и снижению коагуляционного потенциала.

По некоторым данным, EPCR сверхэкспрессируется ревматоидными синовиальными фибробластами, что способствует усилению воспаления и костной деструкции при РА [71]. EPCR может регулировать секрецию NETs у больных РА, тем самым влияя на прогрессирование заболевания [72]. M. Xue et al. продемонстрировали, что у пациентов с РА уровень EPCR коррелирует с концентрацией антител к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидного фактора, ИЛ-6 и ИЛ-17 [73]. Снижение уровня EPCR приводит к увеличению дифференцировки Т-хелперов 17-го типа, усиливая воспаление при РА [74]. В то же время в эксперименте M. Xue et al. у мышей при дефиците EPCR наблюдалось более чем на 40 % меньше случаев артрита и на 50 % меньше случаев тяжелой формы заболевания, что было вызвано ингибированием активации и миграции Т-хелперов 17-го типа [75]. Авторы отмечают, что воздействие на EPCR является перспективной терапевтической стратегией при РА. В этой связи изучение корреляций между патологией гемостаза, ЭД и системным воспалением у пациентов с РА представляет значительный научный интерес. Несмотря на связь между величиной EPCR и активностью системного воспаления, однозначных научных данных о влиянии EPCR на систему гемостаза нет.

А.Д. Пешкова и соавт. установили, что параметры тромбодинамики и контракции сгустка крови у больных РА и здоровых людей существенно различаются, характеризуются снижением скорости и полноты контракции сгустка крови вследствие нарушения функции тромбоцитов и коррелируют с лабораторными признаками системного воспаления и рентгенологической стадией заболевания. [76]. J.A. Bezuidenhout et al. выявили, что у пациентов с РА по сравнению со здоровыми людьми наблюдалось увеличение концентрации сывороточного амилоидного белка А (САА), растворимой молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1), а также усиление сшивания фибрина и укорочение времени до максимального образования тромба по данным тромбоэластографии [77]. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α повышают продукцию САА. В свою очередь САА приводит к повреждению и дисфункции эндотелия, способствует усилению адгезии и агрегации тромбоцитов, активирует фактор свертывания XII, а также снижает активность ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) и увеличивает продукцию тромбина. Кроме того, показано, что САА способен ингибировать активацию протеина С, а также нарушать процессы фибринолиза, связываясь с плазминогеном и ингибируя tPA [78, 79].

При РА увеличение концентрации ФНО-α приводит к активации транскрипционного фактора NF-κB, что способствует повышению экспрессии на поверхности клеток эндотелия ICAM-1, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), фракталина, а также vWF, ТФ и PAI-1 [80]. ICAM-1 является важным медиатором воспаления в синовиальной оболочке. Его экспрессия на эндотелиальных клетках, синовиоцитах, а также лейкоцитах и тромбоцитах значительно повышается в

воспаленной синовиальной ткани, что опосредуется ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6. ICAM-1 способствует адгезии и агрегации тромбоцитов благодаря взаимодействию с интегрином αLβ2. ICAM-1 может связываться с фактором свертывания Xa и тромбином, способствуя активации каскада свертывания крови [81]. VCAM-1 также способен усиливать активацию и агрегацию тромбоцитов через интегрин α4β1. Кроме того, VCAM-1 активирует ТФ, а также ингибирует фибринолиз путем модуляции экспрессии tPA и PAI-1 на эндотелиальных клетках. В описанных выше патогенетических путях активации системы гемостаза также принимают участие растворимые формы данных молекул: sVCAM-1, sICAM-1 [82]. MCP-1 усиливает активацию и агрегацию тромбоцитов, что может быть опосредовано взаимодействием MCP-1 с рецепторами CCR2 на поверхности тромбоцитов. MCP-1 влияет на баланс между tPA и PAI-1, изменяя скорость фибринолиза. Повышенная экспрессия MCP-1 смещает данный баланс в сторону преобладания PAI-1, что приводит к снижению фибринолитической активности и увеличению риска тромбообразования [83].

Матриксные металлопротеиназы-1, -3 и -9 (ММП-1, ММП-3, ММП-9) представляют собой ключевые ферменты, расщепляющие коллагены различного типа, являющиеся структурными компонентами внеклеточного матрикса сосудистой стенки. При РА ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6 активируют ММП-1, ММП-3 и ММП-9, тем самым способствуя разрушению коллагена и повреждению сосудистого эндотелия, активации ТФ и повышению риска тромбообразования. Кроме того, продукты деградации коллагена, образующиеся при данном процессе, усиливают адгезию и агрегацию тромбоцитов. ММП-1 и ММП-3 способны расщеплять некоторые компоненты системы фибринолиза, такие как плазминоген, что снижает эффективность лизиса тромбов и способствует их персистенции. Это усугубляет нарушение гемостаза и приводит к развитию тромботических осложнений. По ограниченным данным, ММП-1 может повышать активность PAI-1, способствуя увеличению риска тромбозов [84].

Имеются все основания полагать, что противоревматическая терапия пациентов с РА может оказывать влияние на систему гемостаза. Согласно исследованию Американского колледжа ревматологии (ACR) и Ассоциации медицинских работников-ревматологов (ARHP) инициация терапии ГИБП у пациентов с РА связана с увеличением риска ВТЭ в 2,5 раза в первые 6 месяцев, при этом следует отметить, что авторы не указывают структуру принимаемых ГИБП, однако отмечают, что из 31 случая ВТЭ у принимающих ГИБП 29 наблюдались при назначении ингибиторов ФНО-α (иФНО-а) [85]. C.P. Chen et al. установили, что частота ВТЭ выше у пациентов, получающих ГИБП (14,33/10000 человеко-лет), чем у больных, принимающих базисные противовоспалительные препараты (12,61/10000 человеко-лет) (группы ГИБП не указаны) [86]. Повышенный риск развития ВТЭ у больных РА, получающих терапию ГИБП, продемонстрированный в данных исследованиях, может обусловливаться как более высокой степенью тяжести системного воспаления у пациентов в группе ГИБП, так и непосредственно эффектом данных лекарственных средств. Кроме того, изучение влияния противоревматической терапии на систему гемостаза при РА может иметь значение в контексте возможной связи с развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения артерий. Подавляющее большинство патогенетических путей активации системы гемостаза при РА опосредуется такими цитокинами, как ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, которые являются одними из основных терапевтических мишеней для ГИБП (клинические исследования, демонстрирующие влияние ГИБП на систему гемостаза и эндотелиальную функцию у пациентов с РА, суммированы в таблице).

Влияние терапии иФНО-α на систему гемостаза у пациентов с РА

A.A. Manfredi et al. установили влияние ФНО-α на активацию тромбоцитов и экспрессию ТФ у пациентов с РА, что выражалось в увеличении образования тромбина и ускоренном формировании тромбов, при этом степень активации тромбоцитов была снижена у больных, получавших иФНО-α. [93]. M. Agirbasli et al. продемонстрировали, что терапия инфликсимабом у пациентов с РА и анкилозирующим спондилитом приводила к снижению уровня высокочувствительного СРБ и активности заболевания, при этом также уменьшались концентрация PAI-1 и соотношение PAI-1/tPA, однако уровень tPA в плазме значимо не изменялся [94]. При анализе изменений в протеоме сыворотки пациентов с РА, получающих инфликсимаб, выявлено снижение концентрации серпинов, играющих важную роль в процессах активации системы гемостаза [108]. Отдельного внимания заслуживают данные о влиянии иФНО-α на развитие ВТЭ. A. Makol et al. продемонстрировали серию случаев развития ТЭЛА и ТГВ у пациентов с РА, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом спустя 1–3 года с начала терапии этанерцептом [109]. M. Roy et al. представили клинический случай развития ТЭЛА на фоне терапии этанерцептом

Клинические исследования, демонстрирующие влияние ГИБП на систему гемостаза и ЭД у пациентов с ревматоидным артритом

Clinical studies demonstrating the effect of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on the hemostasis system and endothelial function in patients with rheumatoid arthritis

Тип исследования	Число пациентов (длительность терапии)	Лекарственные препараты	Влияние на систему гемостаза и эндотелиальную функцию	Ссылка
1	2	3	4	5
Ингибиторы ФНО-α				
Проспективное, обсервационное	*n* = 36 (96 недель)	Адалимумаб	Снижение концентрации sICAM, ММП-1 и ММП-3. Отсутствие влияния на уровень sE-селектина	[87]
	n = 34 (8 недель)	Инфликсимаб	Снижение концентрации sICAM-3 и sP-селектина	[88]
	n = 18 (48 недель)	Этанерцепт	Снижение уровней sICAM-1, sV-CAM-1 и фактора роста эндотелия сосудов	[89]
	n = 8 (48 недель)	Адалимумаб	Снижение уровня vWF	[90]
	n = 54 (48 недель)	Инфликсимаб	Уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, CD40L, эндотелина-1	[91]
	n = 45 (60 недель)	Адалимумаб Цертолизумаба пэгол Этанерцепт	Уменьшение концентрации sVCAM-1, ММП-9, MCP-1, асимметричного диметиларгинина	[92]
	n = 42 (8 недель)	Инфликсимаб	Снижение активации тромбоцитов и экспрессии ТФ	[93]
	n = 8 (2 недели)	Инфликсимаб	Снижение уровня PAI-1 в плазме, соотношения PAI-1/tPA. Отсутствие изменения уровня tPA в плазме	[94]
	n = 20 (14 недель)	Инфликсимаб	Снижение уровня фрагмента протромбина 1+2 (F1+2) и D-димера в плазме	[95]
	n = 20 (14 недель)	Инфликсимаб	Снижение уровня tPA, PAI-1, активности PAI-1 в плазме. Прямая взаимосвязь концентрации СРБ и ИЛ-6 с уровнем антигена PAI-1, tPA, активностью PAI-1 в плазме	[96]
Антитела, вызывающие истощение В-лимфоцитов CD20$^+$				
Проспективное, обсервационное	*n* = 45 (24 недели)	Ритуксимаб	Уменьшение концентрации sVCAM-1, MCP-1, CD40L, эндотелина-1	[97]
	n = 20 (24 недели)	Ритуксимаб	Снижение концентрации САА, фибриногена	[98]
	n = 12 (24 недели)	Ритуксимаб	Снижение уровня фибриногена, D-димера, tPA	[99]
Ингибиторы ИЛ-6				
Рандомизированное контролируемое	*n* = 153 (24 недели)	Сарилумаб	Спустя 2 недели терапии при приеме адалимумаба отмечалось более выраженное снижение концентрации sICAM-1, чем при приеме сарилумаба. Через 24 недели терапии при приеме сарилумаба наблюдалось более выраженное уменьшение содержания САА и ММП-3, чем при приеме адалимумаба	[100]

Окончание таблицы

1	2	3	4	5
Проспективное, обсервационное	*n* = 19 (24 недели)	Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Снижение уровня хемерина и PAI-1	[101]
	n = 15 (4 недели)	ТЦЗ	Снижение уровня F1+F2 протромбинового фрагмента, D-димеров	[102]
	n = 15 (4 недели)	ТЦЗ	Уменьшение уровня фактора F13, протромбинового фрагмента F1+2 у пациентов, ответивших на терапию	[103]
Поперечное	*n* = 115	ТЦЗ	Снижение уровня фибриногена	[104]
Ретроспективное, обсервационное	*n* = 83	ТЦЗ	Снижение уровня фибриногена	[105]
Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов				
Проспективное, обсервационное	*n* = 24 (24 недели)	Абатацепт	Снижение уровня протромбинового фрагмента F1+2, фибриногена, D-димеров, активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, общего гемостатического потенциала, эндогенного тромбинового потенциала, времени лизиса сгустка	[106]
Ингибитор ИЛ-1				
Проспективное, обсервационное	*n* = 23 (30 суток)	Анакинра	Снижение концентрации эндотелина-1, малонового диальдегида, нитротирозина	[107]

[110]. В свою очередь, данные регистра Британской ассоциации ревматологов не подтверждают увеличение риска развития тромбоэмболических осложнений у больных РА в результате лечения иФНО-α [111]. Ряд исследователей высказывают предположение о том, что повышенный риск развития ВТЭ у пациентов с РА на фоне приема иФНО-α может обусловливаться синтезом антинуклеарных антител и антител к ДНК [112].

T. Jonsdottir et al. установили, что лечение инфликсимабом и этанерцептом у пациентов с РА в течение первых трех месяцев приводило к значительному увеличению частоты обнаружения антител к кардиолипину классов IgG и IgM, при этом для инфликсимаба выявлена связь наличия данных антител со снижением лечебного эффекта и с увеличением количества инфузионных реакций [113]. S. Virupannavar et al. описали серию случаев развития антифосфолипидного синдрома и ВТЭ у пациентов с РА после приема этанерцепта [114]. Образование антител к адалимумабу может способствовать увеличению частоты развития артериальных и венозных тромбозов (26,9 и 8,4 на 1000 человеко-лет при наличии и отсутствии данных антител соответственно, ОШ = 7,6; 95 % ДИ 1,3–45,1; $p = 0{,}025$). Механизм протромботического эффекта антител к адалимумабу связывают со способностью иммунных комплексов, образующихся при взаимодействии данных антител с препаратом, активировать тромбоциты посредством взаимодействия с Fc_{γ}-рецепторами и системой комплемента [115]. Систематический обзор A. Sepriano et al. не подтвердил повышенного риска ВТЭ у пациентов с РА, получающих ГИБП, в том числе иФНО-α, однако представил работы, свидетельствующие об увеличении числа ВТЭ при терапии ингибиторами янус-киназ, что требует дальнейших исследований и обусловливает актуальность изучения системы гемостаза при РА [116].

Влияние применения ингибитора ИЛ-6 ТЦЗ на гемостаз у больных РА

ИЛ-6 способствует прогрессированию костной деструкции, участвует в дифференцировке Т-клеток и В-клеток, являясь одним из ключевых цитокинов в патогенезе РА [117]. Доказана роль ИЛ-6 в развитии ЭД, активации системы гемостаза и прогрессировании атеросклероза [118, 119]. H. Watanabe et al. установили, что фактор свертывания XIII-A экспрессируется в М2-макрофагах, а фактор свертывания XIII-B – в синовиальных тканях и фибробластоподобных синовиоцитах, при этом стимуляция ИЛ-6 повышала содержание фактора свертывания XIII-A в индуцированных ИЛ-4 макрофагах, полученных из моноцитов. Авторы предполагают, что фибробластоподобные синовиоциты, экспрессирующие факторы свертывания XIII-A и XIII-B, потенциально способствуют миграции моноцитов, инфильтрации

нейтрофилов и пролиферации фибробластов, усиливая воспаление [120].

В рандомизированном контролируемом исследовании O. Kleveland et al., включившем 121 пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которым была выполнена коронароангиография, однократное внутривенное введение ТЦЗ в дозировке 280 мг приводило к снижению уровня СРБ и уменьшало повышение содержания тропонина Т во время госпитализации, что свидетельствовало о меньшем размере инфаркта [121]. У мышей сверхэкспрессия ИЛ-6 в миелоидных клетках наряду с усилением выраженности системного воспаления сопровождалась развитием ЭД и повреждением сосудистой стенки [122]. Терапия ТЦЗ приводила к снижению уровня PAI-1 у больных РА, что характеризовалось благоприятным влиянием на прокоагулянтную активность и ССР [123]. Исследование R. Gualtierotti et al. демонстрирует уменьшение у пациентов с РА СОЭ, содержания СРБ, ФНО-α, фрагментов протромбина F1+2 и D-димеров спустя 4 недели терапии ТЦЗ [102]. Снижение системного воспаления (оцениваемое по уровню СРБ) у пациентов с РА при терапии ТЦЗ было ассоциировано со снижением концентрации в крови фактора свертывания XIII и фрагментов протромбина F1+2, в то же время у больных, не ответивших на терапию ТЦЗ, показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления значимо не изменялись [103]. M. Matsuoka et al. описали случай кровотечения у пациента с РА, получающего терапию ТЦЗ, у которого выявлена сниженная активность (52,4 %) фактора свертывания XIII [124].

S. Mokuda et al. установили, что у больных РА, получающих ТЦЗ, активность и концентрация фактора свертывания XIII меньше, чем у здоровых людей и у пациентов с РА, получающих метотрексат или иФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) [125]. M. Souri et al. указывают, что пациенты с РА, получающие терапию ТЦЗ, имели низкие концентрации фактора свертывания XIII-A и фактора свертывания XIII-B [126]. ТЦЗ может улучшать проатеротромботический статус пациентов с РА путем регулирования воспалительной активности моноцитов и нейтрофилов посредством механизмов, включающих модуляцию окислительного стресса, нетоза и внутриклеточной передачи сигналов [127]. T. He et al. выявили гипофибриногенемию у 13 из 17 пациентов (76,47 %) с системным ювенильным идиопатическим артритом, получающих ТЦЗ (средний возраст начала заболевания 9,05 года), причем у 7 человек (41,17 %) уровень фибриногена был менее 1,5 г/л. Примечательно, что лишь у одного больного (5,9 %) имелись клинические проявления гипокоагуляции – легкое носовое кровотечение. В ходе данного исследования на фоне лечения ТЦЗ активированное частичное тромбопластиновое и протромбиновое время у всех пациентов находились в пределах референсных значений, дефицита фактора свертывания XIII не наблюдалось; сопутствующая терапия преднизолоном и/или метотрексатом значимо не влияла на степень тяжести гипофибриногенемии [128].

H. Imamura et al. установили, что у получающих ТЦЗ пациентов с РА, госпитализированных для проведения тотального эндопротезирования коленных суставов, предоперационный уровень фибриногена был значительно ниже, чем у тех, кто не получал ТЦЗ (1,9 и 3,47 г/л соответственно; $p = 0{,}00018$); после операции у них наблюдалось статистически значимое увеличение среднего общего объема предполагаемой кровопотери (797,1 и 511,4 мл соответственно; $p = 0{,}0039$) [104]. Q. An et al. выявили, что на фоне лечения ТЦЗ у пациентов с РА развивалась гипофибриногенемия, факторами риска которой были ширина распределения тромбоцитов, концентрация в сыворотке паратиреоидного гормона, минеральная плотность костной ткани, количество воспаленных и болезненных суставов [105]. Имеются сообщения о случаях развития гипофибриногенемии на фоне лечения ТЦЗ и при иных ревматологических заболеваниях: артериите Такаясу, гигантоклеточном артериите и др. [129].

Влияние применения ритуксимаба на систему гемостаза у пациентов с РА

Данные о влиянии В-клеток на систему гемостаза и атеросклеротическое поражение артерий неоднозначны. При моделировании ишемического инсульта у мышей фармакологическое истощение В-клеток не влияло на объем поражения мозговой ткани [130], в то же время введение В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, значимо уменьшало размер поражения ткани мозга [131]. Y. Znang et al. установили, что у пациентов с ишемическим инсультом концентрация В-лимфоцитов $CD19^+$ в крови больше, чем у больных без инсульта, и ассоциирована с дислипидемией и атеросклерозом сонных артерий [132]. Терапия антителами к CD20 наряду с истощением В-клеток приводила к значительному уменьшению очага атеросклеротического повреждения сосудов у мышей, при этом уровень холестерина сыворотки значимо не изменялся [133]. Снижение степени прогрессирования атеросклеротического поражения при отсутствии влияния на липидный обмен дает основания полагать, что терапия антителами к CD20 влияет на прогрессирование атеросклеро-

за путем воздействия на активность системы гемостаза, ЭД, перекисного окисления липидов и др. По данным биопсии и аутопсии коронарных артерий, адвентиция АТБ в 79,16 % случаев (38 из 48) инфильтрирована Т-клетками, в 20,84 % (10 из 48) – В-клетками [134]. M. Aubry et al. демонстрируют, что у пациентов с ишемической болезнью сердца происходит инфильтрация АТБ преимущественно Т-клетками, а у больных РА и ишемической болезнью сердца отмечается преобладание В-лимфоцитов как внутри АТБ, так и в адвентиции [135]. Высказываются предположения о том, что в развитии атеросклероза принимают участие различные популяции В-клеток; так, истощение В2-клеток у мышей апоЕ$^{-/-}$ путем введения антител к CD20 подавляло развитие и прогрессирование атеросклероза, нивелируя повреждающий эффект гиперлипидемии, что подтверждает проатерогенную роль В2-клеток [136].

У пациентов с РА описаны случаи нарушения гемостаза, связанные с патологией витамин-К-зависимых факторов свертывания крови [137], а также с дефицитом приобретенного дефицита фактора свертывания VIII [138, 139]. При развитии данных нарушений использовался ритуксимаб, способствуя нормализации свертываемости крови, что подчеркивает тесную связь между гемостазом и системным воспалением у пациентов с РА. Остается не до конца понятным, воздействует ли ритуксимаб на систему гемостаза только за счет иммунологического компонента или имеются иные точки приложения данного препарата, в связи с чем представляется актуальным изучение влияния ритуксимаба на различные звенья гемостаза. Назначение ритуксимаба больным РА снижало концентрацию фибриногена, D-димеров, tPA [99], САА с 41,6 [11,8; 282,9] мг/л исходно до 19,9 [7,9; 62,5] мг/л спустя 12 недель терапии (p = 0,0065) и до 14,7 [6,6; 27,8] через 24 недели лечения (p = 0,0029) [98]. Описаны случаи развития тромбоцитопении при использовании ритуксимаба у пациентов с системной красной волчанкой [140], гранулематозом с полиангиитом [141], В-клеточной лимфомой [142]. Примечательно, что ритуксимаб является одним из основных препаратов в лечении тромботической [143] и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [144]. Противоречивые данные о воздействии В-клеток на гемостаз, а также все более активное использование ритуксимаба в ревматологии и в других областях медицины обусловливает актуальность изучения влияния анти-В-клеточной терапии на систему свертывания крови.

Заключение

Активация системы гемостаза у пациентов с РА ассоциирована с системным воспалением, ЭД, цитокиновым статусом и концентрацией провоспалительных маркеров. Благоприятное влияние ГИБП различных групп на уменьшение протромбогенного потенциала у больных РА связано со снижением системного воспаления, модификацией цитокинового статуса, улучшением функции эндотелия. Следует отметить, что имеются работы, свидетельствующие о негативном влиянии ГИБП на систему гемостаза у пациентов с РА, заключающемся как в увеличении частоты развития венозных и артериальных тромбозов, так и в развитии кровотечений. Особенный интерес представляют возможные патофизиологические механизмы влияния ГИБП на систему гемостаза у пациентов с РА; предположение, что терапия противоревматическими препаратами приводит к уменьшению протромбогенной активности лишь за счет угнетения воспаления, опровергают данные, свидетельствующие о повышении числа венозных тромбозов при терапии ингибиторами янус-киназ, а также работы, демонстрирующие увеличение частоты развития ТЭЛА и ТГВ при терапии иФНО-α. В этой связи представляется вполне обоснованным предположение о том, что влияние противоревматической терапии на систему гемостаза у пациентов, страдающих РА, может быть обусловлено не только снижением активности системного воспаления, но и рядом других механизмов, изучение которых представляет значительный научный интерес.

Список литературы / References

1. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лила А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практ. ревматол.* 2018;56(3):263–271. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271

Nasonov E.L., Olyunin Yu.A., Lila A.M. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):363–271.[In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271

2. Woude D., Helm-van Mil A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018;32(2):174–187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005

3. Лила А.М., Дубинина Т.В., Древаль Р.О., Лапшина С.А., Заботина А.Н. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской

Федерации. *Соврем. ревматол.* 2022;16(1):20–25. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25

Lila A.M., Dubinina T.V., Dreval R.O., Lapshina S.A., Zabotina A.N. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):20–25. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25

4. Kang S., Han K., Jung J.H., Eun Y., Kim I.Y., Hwang J., Koh E.M., Lee S., Cha H.S., Kim H., Lee J. Associations between cardiovascular outcomes and rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study. *J. Clin. Med.* 2022;11(22):6812. doi: 10.3390/jcm11226812

5. Agca R., Heslinga S., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I., Peters M., Kvien T., Dougados M., Radner H., Atzeni F., … Gonzalez-Gay M.H. MEULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2017;76(1):17–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775

6. Dzaye O., Dudum R., Reiter-Brennan C., Kianoush S., Tota-Maharaj R., Cainzos-Achirica M., Blaha M.J. Coronary artery calcium scoring for individualized cardiovascular risk estimation in important patient subpopulations after the 2019 AHA/ACC primary prevention guidelines. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2019;62(5):423–430. doi: 10.1016/j.pcad.2019.10.007

7. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952

8. Raj R., Thomas S., Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a systematic review. *F1000Res.* 2022;11:466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2

9. Бердюгина О.В., Черешнев В.А., Бердюгин К.А. Посттравматический гемартроз с точки зрения теории воспаления. *Гений ортопедии.* 2023;29(2):211–224.

Berdyugina O.V., Chereshnev V.A., Berdiugin K.A. Posttraumatic hemarthrosis in view of the inflammation theory. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics.* 2023;29(2):211–224. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-2-211-224

10. Chung W.S., Peng C.L., Lin C.L., Chang Y.J., Chen Y.F., Chiang J.Y., Sung F.C., Kao C.H. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(10):1774–1780. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380

11. Li L., Lu N., Avina-Galindo A.M., Zheng Y., Lacaille D., Esdaile J.M., Choi H.K., Aviña-Zubieta J.A. The risk and trend of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(1):188–195. doi: 10.1093/rheumatology/keaa262

12. Ungprasert P., Srivali N., Spanuchart I., Thongprayoon C., Knight E.L. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2014;33(3):297–304. doi: 10.1007/s10067-014-2492-7

13. Hu L.J., Ji B., Fan H.X. Venous thromboembolism risk in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and updated meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25(22):7005–7013. doi: 10.26355/eurrev_202111_27249

14. Fazal Z.A., Avina-Galindo A.M., Marozoff S., Kwan J., Lu N., Avina-Zubieta J.A. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *BMC. Rheumatol.* 2024;8(1):5. doi: 10.1186/s41927-024-00376-9

15. Ungprasert P., Srivali N., Wijarnpreecha K., Charoenpong P., Knight E.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(4):736–742. doi: 10.1093/rheumatology/keu408

16. Waljee A.K., Rogers M.A.M., Lin P., Singal A.G., Stein J.D., Marks R.M., Ayanian J.Z., Nallamothu B.K. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017;357:j1415. doi: 10.1136/bmj.j1415

17. Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В., Глухова С.И., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом. *Научно-практ. ревматол.* 2018;56(6):692–696. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696

Satybaldyeva M.A., Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Glukhova S.I., Karateev D.E., Nasonov E.L. Risk factors for venous thromboses in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(6):692–696 [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-692-696

18. Arneth B. Coevolution of the coagulation and immune systems. *Inflamm. Res.* 2019;68(2):117–123. doi: 10.1007/s00011-018-01210-y

19. Kim J.S., Choi M., Choi J.Y., Kim J.Y., Kim J.Y., Song J.S., Ivashkiv L.B., Lee E.Y. Implication of the association of fibrinogen citrullination and osteoclastogenesis in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Cells.* 2020;9(12):2720. doi: 10.3390/cells9122720

20. Aripova N., Duryee M.J., England B.R., Hunter C.D., Mordeson J.E., Ryan E.M., Daubach E.C., Romberger D.J., Thiele G.M., Mikuls T.R. Citrullinated and malondialdehyde-acetaldehyde modified fibrinogen activates macrophages and promotes an aggressive synovial fibroblast phenotype in patients with rheuma-

toid arthritis. *Front. Immunol*. 2023;14:1203548. doi: 10.3389/fimmu.2023.1203548

21. Hejblum B.P., Cui J., Lahey L.J., Cagan A., Sparks J.A., Sokolove J., Cai T., Liao K.P. Association between anti-citrullinated fibrinogen antibodies and coronary artery disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018;70(7):1113–1117. doi: 10.1002/acr.23444

22. Olumuyiwa-Akeredolu O.O., Page M.J., Soma P., Pretorius E. Platelets: emerging facilitators of cellular crosstalk in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019;15(4):237–248. doi: 10.1038/s41584-019-0187-9

23. Xue L., Tao L., Li X., Wang Y., Wang B., Zhang Y., Gao N., Dong Y., Xu N., Xiong C., … Li M. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):16903. doi: 10.1038/s41598-021-96349-w

24. Avouac J., Fogel O., Hecquet S., Daien C., Elalamy I., Picard F., Prati C., Salmon J.H., Truchetet M.E., Sellam J., Molto A.; behalf of the French Society of Rheumatology. Recommendations for assessing the risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism before the initiation of targeted therapies for chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2023;90(5):105592. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105592

25. Bezuidenhout J.A., Pretorius E. The central role of acute phase proteins in rheumatoid arthritis: involvement in disease autoimmunity, in fl ammatory responses, and the heightened risk of cardiovascular disease. *Semin. Thromb. Hemost.* 2020;46(4):465–483. doi: 10.1055/s-0040-1709475

26. Aripova N., Duryee M.J., England B.R., Hunter C.D., Mordeson J.E., Ryan E.M., Daubach E.C., Romberger D.J., Thiele G.M., Mikuls T.R. Citrullinated and malondialdehyde-acetaldehyde modified fibrinogen activates macrophages and promotes an aggressive synovial fibroblast phenotype in patients with rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2023;14:1203548. doi: 10.3389/fimmu.2023.1203548

27. So A.K., Varisco P.A., Kemkes-Matthes B., Herkenne-Morard C., Chobaz-Péclat V., Gerster J.C., Busso N. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways. *J. Thromb. Haemost.* 2003;1(12):2510–2515. doi: 10.1111/j.1538-7836.2003.00462.x

28. Buckley B.J., Ali U., Kelso M.J., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in rheumatoid arthritis: pathophysiological roles and prospective therapeutic targets. *Curr. Drug. Targets.* 2019;20(9):970–981. doi: 10.2174/1389450120666181204164140

29. Kurgan Ş., Önder C., Balcı N., Fentoğlu Ö., Eser F., Balseven M., Serdar M.A., Tatakis D.N., Günhan M. Gingival crevicular fluid tissue/blood vessel-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-2 levels in patients with rheumatoid arthritis: effects of nonsurgical periodontal therapy. *J. Periodontal. Res.* 2017;52(3):574–581. doi: 10.1111/jre.12425

30. Valladolid C., Martinez-Vargas M., Sekhar N., Lam F., Brown C., Palzkill T., Tischer A., Auton M., Vijayan K.V., Rumbaut R.E., Nguyen T.C., Cruz M.A. Modulating the rate of fibrin formation and clot structure attenuates microvascular thrombosis in systemic inflammation. *Blood. Adv.* 2020;4(7):1340–1349. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001500

31. De Sá M.C., Simão A.N.C., de Medeiros F.A., Iriyoda T.M.V., Costa N.T., Alfieri D.F., Flauzino T., Sekiguchi B.A., Lozovoy M.A.B., Reiche E.M.V., Maes M., Dichi I. Cell adhesion molecules and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in patients with rheumatoid arthritis: Influence of metabolic syndrome. *Clin. Exp. Med.* 2018;18(4):495–504. doi: 10.1007/s10238-018-0516-3

32. Luo M., Li R., Ren M., Chen N., Deng X., Tan X., Li Y., Zeng M., Yang Y., Wan Q., Wu J. Hyperglycaemia-induced reciprocal changes in miR-30c and PAI-1 expression in platelets. *Sci. Rep.* 2016;6:36687. doi: 10.1038/srep36687

33. van den Oever I.A., Sattar N., Nurmohamed M.T. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(6):954–957. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204767

34. Liang H., Danwada R., Guo D., Curtis J.R., Kilpatrick R.D., Hendrickson B., Islam S.S. Incidence of inpatient venous thromboembolism in treated patients with rheumatoid arthritis and the association with switching biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the real-world setting. *RMD Open.* 2019;5(2):e001013. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001013

35. Burzynski L.C., Humphry M., Pyrillou K., Wiggins K.A., Chan J.N.E., Figg N., Kitt L.L., Summers C., Tatham K.C., Martin P.B., Bennett M.R., Clarke M.C.H. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1α by thrombin. *Immunity.* 2019;50(4):1033–1042.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003

36. Senchenkova E.Y., Komoto S., Russell J., Almeida-Paula L.D., Yan L.S., Zhang S., Granger D.N. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am. J. Pathol.* 2013;183(1):173–181. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.014

37. Senchenkova E.Y., Russell J., Yildirim A., Granger D.N., Gavins F.N.E. Novel role of T cells and IL-6 (interleukin-6) in angiotensin ii-induced microvascular dysfunction. *Hypertension.* 2019;73(4):829–838. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12286

38. Fukui S., Gutch S., Fukui S., Chu L., Wagner D.D. Anti-inflammatory protective effect of ADAMTS-13 in murine arthritis models. *J. Thromb.*

Haemost. 2022;20(10):2386–2393. doi: 10.1111/jth.15828

39. Ristić G.G., Subota V., Lepić T., Stanisavljević D., Glišić B., Ristić A.D., Petronijević M., Stefanović D.Z. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and low cardiovascular risk: the role of von Willebrand factor activity. *PLoS One*. 2015;10(8):e0130462. doi: 10.1371/journal.pone.0130462

40. Gurol G., Ciftci I.H., Harman H., Karakece E., Kamanli A., Tekeoglu I. Roles of claudin-5 and von Willebrand factor in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(2):1979–1984.

41. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis. *Atherosclerosis.* 2020;307:80–86. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003

42. Witkowski M., Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2016;26(4):297–303. doi: 10.1016/j.tcm.2015.12.001

43. Frade-Sosa B., Sanmartí R. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and rheumatoid arthritis: An updated review for clinicians. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.).* 2023;19(9):515–526. doi: 10.1016/j.reumae.2023.10.002

44. Döring Y., Soehnlein O., Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ. Res.* 2017;120(4):736–743. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692

45. Quillard T., Franck G., Mawson T., Folco E., Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017;28(5):434–441. doi: 10.1097/MOL.0000000000000440

46. Partida R.A., Libby P., Crea F., Jang I.K. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart. J.* 2018;39(22):2070–2076. doi: 10.1093/eurheartj/ehx786

47. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A., Bernardes-Souza B., Franck G., Persson O., Nakamura M., Newton G., Luscinskas F.W., Libby P. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1α and cathepsin G. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(8):1901–1912. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311150

48. Franck G., Mawson T.L., Folco E.J., Molinaro R., Ruvkun V., Engelbertsen D., Liu X., Tesmenitsky Y., Shvartz E., Sukhova G.K., … Libby P. Roles of PAD4 and netosis in experimental atherosclerosis and arterial injury: implications for superficial erosion. *Circ. Res.* 2018;123(1):33–42. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312494

49. Quillard T., Araujo H.A., Franck G., Shvartz E., Sukhova G., Libby P. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion. *Eur. Heart. J.* 2015;36(22):1394–1404. doi: 10.1093/eurheartj/ehv044

50. Klopf J., Brostjan C., Eilenberg W., Neumayer C. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(2):559. doi: 10.3390/ijms22020559

51. Gu C., Pang B., Sun S., An C., Wu M., Wang N., Yuan Y., Liu G. Neutrophil extracellular traps contributing to atherosclerosis: From pathophysiology to clinical implications. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2023;248(15):1302–1312. doi: 10.1177/15353702231184217

52. Song W., Ye J., Pan N., Tan C., Herrmann M. Neutrophil extracellular traps tied to rheumatoid arthritis: points to ponder. *Front. Immunol.* 2021;11:578129. doi: 10.3389/fimmu.2020.578129

53. Yang X., Li L., Liu J., Lv B., Chen F. Extracellular histones induce tissue factor expression in vascular endothelial cells via TLR and activation of NF- κB and AP-1. *Thromb. Res.* 2016;137:211–218. doi: 10.1016/j.thromres.2015.10.012

54. Kim J.E., Yoo H.J., Gu J.Y., Kim H.K. Histones induce the procoagulant phenotype of endothelial cells through tissue factor up-regulation and thrombomodulin down-regulation. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156763. doi: 10.1371/journal.pone.0156763

55. Döring Y., Libby P., Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights. *Circ. Res.* 2020;126(9):1228–1241. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931

56. Kell D.B., Pretorius E. Serum ferritin is an important disease marker, and is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics.* 2014;6(4):748–773. doi: 10.1039/C3MT00347G

57. van Eijk I.C., Tushuizen M.E., Sturk A., Dijkmans B.A., Boers M., Voskuyl A.E., Diamant M., Wolbink G.J., Nieuwland R., Nurmohamed M.T. Circulating microparticles remain associated with complement activation despite intensive anti-inflammatory therapy in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(7):1378–1382. doi: 10.1136/ard.2009.118372

58. Stojanovic A., Veselinovic M., Zong Y., Jakovljevic V., Pruner I., Antovic A. Increased expression of extracellular vesicles is associated with the procoagulant state in patients with established rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2021;12:718845. doi: 10.3389/fimmu.2021.718845

59. Gitz E., Pollitt A.Y., Gitz-Francois J.J., Alshehri O., Mori J., Montague S., Nash G.B., Douglas M.R., Gardiner E.E., Andrews R.K., … Watson S.P. CLEC-2 expression is maintained on activated platelets and on platelet microparticles. *Blood.* 2014;124(14):2262–2270. doi: 10.1182/blood-2014-05-572818

60. Catrina A., Krishnamurthy A., Rethi B. Current view on the pathogenic role of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis.

RMD Open. 2021;7(1):e001228. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001228

61. Xu M., Du R., Xing W., Chen X., Wan J., Wang S., Xiong L., Nandakumar K.S., Holmdahl R., Geng H. Platelets derived citrullinated proteins and microparticles are potential autoantibodies ACPA targets in RA patients. *Front. Immunol.* 2023;14:1084283. doi: 10.3389/fimmu.2023.1084283

62. Rodríguez-Carrio J., Alperi-López M., Lopez P., Alonso-Castro S., Carro-Esteban S.R., Ballina-Garcíá F.J., Suarez A. Altered profile of circulating microparticles in rheumatoid arthritis patients. *Clin. Sci. (Lond).* 2015;128(7):437–448. doi: 10.1042/CS20140675

63. Pretorius E., Akeredolu O.O., Soma P., Kell D.B. Major involvement of bacterial components in rheumatoid arthritis and its accompanying oxidative stress, systemic inflammation and hypercoagulability. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2017;242(4):355–373. doi: 10.1177/1535370216681549

64. Rincón-Arévalo H., Burbano C., Atehortúa L., Rojas M., Vanegas-García A., Vásquez G., Castaño D. Modulation of B cell activation by extracellular vesicles and potential alteration of this pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis. Res. Ther.* 2022;24(1):169. doi: 10.1186/s13075-022-02837-3

65. Beinsberger J., Heemskerk J.W., Cosemans J.M. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2014;44(3):345–352. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.006

66. Wang F., Liu J., Fang Y., Wen J., He M., Han Q., Li X. Hypercoagulability in rheumatoid arthritis: a bibliometric analysis and retrospective data mining study. *ACS Omega.* 2023;8(50):48522–48534. doi: 10.1021/acsomega.3c08460

67. Khaled S.A.A., Mahmoud H.F.F. Platelet indices parameters in the new disease activity score of rheumatoid arthritis with ankle involvement: A comparative analytic study. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257200. doi: 10.1371/journal.pone.0257200

68. Jiang S.Z., To J.L., Hughes M.R., McNagny K.M., Kim H. Platelet signaling at the nexus of innate immunity and rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.* 2022;13:977828. doi: 10.3389/fimmu.2022.977828

69. Khan H.A., Haseeb Khan S., Tayyab Z., Saif S., Khan S.N., Musaddiq S. Association of red cell distribution width and mean platelet volume with disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Cureus.* 2024;16(3):e56908. doi: 10.7759/cureus.56908

70. Журавлева Ю.А., Гусев Е.Ю. Взаимосвязь системной воспалительной реакции и гиперкоагуляции у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Мед. иммунол.* 2023;25(5):1059–1064. doi: 10.15789/1563-0625-RBS-2817

Zhuravleva Yu.A., Gusev E.Yu. Relationship between systemic inflammatory response and hypercoagulation in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2023;25(5):1059–1064 [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-RBS-2817

71. Xue M., Shen K., McKelvey K., Li J., Chan Y.K., Hatzis V., March L., Little C.B., Tonkin M., Jackson C.J. Endothelial protein C receptor-associated invasiveness of rheumatoid synovial fibroblasts is likely driven by group V secretory phospholipase A2. *Arthritis. Res. Ther.* 2014;16(1):R44. doi: 10.1186/ar4473

72. Liu X., Huo Y., Zhao J., Wang G., Liu H., Yin F., Pang C., Wang Y., Bai L. Endothelial cell protein C receptor regulates neutrophil extracellular trap-mediated rheumatoid arthritis disease progression. *Int. Immunopharmacol.* 2022;112:109249. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109249

73. Xue M., Lin H., Lynch T., Bereza-Malcolm L., Sinnathurai P., Thomas R., Keen H., Hill C., Lester S., Wechalekar M., March L. Exploring the association between circulating endothelial protein C receptor and disease activity of rheumatoid arthritis in a pilot study. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2024;8(3):rkae096. doi: 10.1093/rap/rkae096

74. Bai L., Liu W., Guo P., Bai J., Liu Y., Hua Y., Pang C., Zhang W., Yin F., Wang Y. Elevated levels of soluble Endothelial protein C receptor in rheumatoid arthritis and block the therapeutic effect of protein C in collagen-induced arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2020;81:106255. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106255

75. Xue M., Lin H., Liang H.P.H., Bereza-Malcolm L., Lynch T., Sinnathurai P., Weiler H., Jackson C., March L. EPCR deficiency ameliorates inflammatory arthritis in mice by suppressing the activation and migration of T cells and dendritic cells. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(2):571–580. doi: 10.1093/rheumatology/kead230

76. Пешкова А.Д., Евдокимова Т.А., Сибгатуллин Т.Б., Атауллаханов Ф.И., Литвинов Р.И. Изменения параметров тромбодинамики и контракции сгустков крови у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практ. ревматол.* 2020;58(3):294–303. doi: 10.14412/1995-4484-2020-294-303

Peshkova A.D., Evdokimova T.A., Sibgatullin T.B., Ataullakhanov F.I., Litvinov R.I. Changes in the parameters of thrombodynamics and blood clot contraction in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):294–303 [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-294-303

77. Bezuidenhout J.A., Venter C., Roberts T.J., Tarr G., Kell D.B., Pretorius E.. Detection of citrullinated fibrin in plasma clots of rheumatoid arthritis patients and its relation to altered structural clot properties, disease-related inflammation and prothrombotic tendency. *Front. Immunol.* 2020;11:577523. doi: 10.3389/fimmu.2020.577523

78. Page M.J., Thomson G.J.A., Nunes J.M., Engelbrecht A.M., Nell T.A., de Villiers W.J.S., de Beer M.C., Engelbrecht L., Kell D.B., Pretorius E. Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation. *Sci. Rep.* 2019;9(1):3102. doi: 10.1038/s41598-019-39056-x

79. Fernández J.A., Deguchi H., Elias D.J., Griffin J.H. Serum amyloid A4 is a procoagulant apolipoprotein that it is elevated in venous thrombosis patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost*. 2019;4(2):217–223. doi: 10.1002/rth2.12291

80. Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016;118(4):620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

81. Singh V., Kaur R., Kumari P., Pasricha C., Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin. Chim. Acta.* 2023;548:117487. doi: 10.1016/j.cca.2023.117487

82. Troncoso M.F., Ortiz-Quintero J., Garrido-Moreno V., Sanhueza-Olivares F., Guerrero-Moncayo A., Chiong M., Castro P.F., García L., Gabrielli L., Corbalán R., Garrido-Olivares L., Lavandero S. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2021;1867(9):166170. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166170

83. He S., Yao L., Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis: Mechanisms and therapeutic targeting. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(42):e35613. doi: 10.1097/MD.0000000000035613

84. Bassiouni W., Ali M.A.M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J.* 2021;288(24):7162–7182. doi: 10.1111/febs.15701

85. Kim S.Y., Solomon D.H., Li J., Franklin J.M., Glynn R.J., Schneeweiss S. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying Antirheumatic drugs. *Am. J. Med.* 2015;128(5):539.e7–539.e17. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.025

86. Chen C.P., Kung P.T., Chou W.Y., Tsai W.C. Effect of introducing biologics to patients with rheumatoid arthritis on the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Sci. Rep*. 2021;11(1):17009. doi: 10.1038/s41598-021-96508-z

87. den Broeder A.A., Joosten L.A., Saxne T., Heinegård D., Fenner H., Miltenburg A.M., Frasa W.L., van Tits L.J., Buurman W.A., van Riel P.L., van de Putte L.B., Barrera P. Long term anti-tumour necrosis factor alpha monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. *Ann. Rheum. Dis.* 2002;61(4):311–318. doi: 10.1136/ard.61.4.311

88. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Unzueta M.T., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C., Garcia-Porrua C., Sanchez-Andrade A., Martin J., Llorca J. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006;24(4):373–379.

89. Klimiuk P.A., Sierakowski S., Domyslawska I., Chwiecko J. Effect of etanercept on serum levels of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol*. 2009;38(6):439–444. doi: 10.3109/03009740903079321

90. Kerekes G., Soltész P., Szucs G., Szamosi S., Dér H., Szabó Z., Csáthy L., Váncsa A., Szodoray P., Szegedi G., Szekanecz Z. Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011;13(3):147–152.

91. Князева Л.А., Мещерина Н.С. Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и ремоделирование артериального русла у больных ревматоидным артритом. *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2012;(4):49–55.

Knyazeva L.A., Meshcherina N.S. Impact of infliximab treatment on the level of immunological markers of cardiovascular risk and arterial vasculature remodelling in patients with rheumatoid arthritis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye" = Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2012;(4):49–55. [In Russian].

92. Szeremeta A., Jura-Półtorak A., Zoń-Giebel A., Olczyk K., Komosińska-Vassev K. TNF-α inhibitors in combination with MTX reduce circulating levels of heparan sulfate/heparin and endothelial dysfunction biomarkers (sVCAM-1, MCP-1, MMP-9 and ADMA) in women with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.* 2022;11(14):4213. doi: 10.3390/jcm11144213

93. Manfredi A.A., Baldini M., Camera M., Baldissera E., Brambilla M., Peretti G., Maseri A., Rovere-Querini P., Tremoli E., Sabbadini M.G., Maugeri N. Anti-TNFα agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(8):1511–1520. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208442

94. Agirbasli M., Inanc N., Baykan O.A., Direskeneli H. The effects of TNF alpha inhibition on plasma fibrinolytic balance in patients with chronic inflammatory rheumatical disorders. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006;24(5):580–583.

95. Ingegnoli F., Fantini F., Favalli E.G., Soldi A., Griffini S., Galbiati V., Meroni P.L., Cugno M. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J. Autoimmun.* 2008;31(2):175–179. doi: 10.1016/j.jaut.2008.07.002

96. Ingegnoli F., Fantini F., Griffini S., Soldi A., Meroni P.L., Cugno M. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy normalizes fibrinolysis impairment in pa-

tients with active rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010;28(2):254–247.

97. Князева Л.А., Мещерина Н.С. Иммунологические и васкулярные эффекты ритуксимаба при ревматоидном артрите. *Астрах. мед. ж.* 2013;8(1):122–127.

Knyazeva L.A., Meshcherina N.S. Immunological and vascular effects of rituximab in rheumatoid arthritis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal.* 2013; 8(1):122–127. [In Russian].

98. Hsue P.Y., Scherzer R., Grunfeld C., Imboden J., Wu Y., Del Puerto G., Nitta E., Shigenaga J., Schnell Heringer A., Ganz P., Graf J. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014;3(5):e001267. doi: 10.1161/JAHA.114.001267

99. Jin T., Bokarewa M., Amu S., Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009;27(3):491–494.

100. Gabay C., Burmester G.R., Strand V., Msihid J., Zilberstein M., Kimura T., van Hoogstraten H, Boklage S.H., Sadeh J., Graham N.M.H., Boyapati A. Sarilumab and adalimumab differential effects on bone remodelling and cardiovascular risk biomarkers, and predictions of treatment outcomes. *Arthritis Res. Ther.* 2020;22(1):70. doi: 10.1186/s13075-020-02163-6

101. Makrilakis K., Fragiadaki K., Smith J., Sfikakis P.P., Kitas G.D. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin. Rheumatol.* 2015;34(3):419–427. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1

102. Gualtierotti R., Ingegnoli F., Griffini S., Grovetti E., Meroni P.L., Cugno M. Prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: the beneficial effect of IL-6 receptor blockade. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(3):451–458.

103. Gualtierotti R., Ingegnoli F., Boscolo M., Griffini S., Grovetti E., Cugno M. Tocilizumab effects on coagulation factor XIII in patients with rheumatoid arthritis. *Adv. Ther*. 2019;36(12):3494–3502. doi: 10.1007/s12325-019-01118-x

104. Imamura H., Momohara S., Yano K., Sakuma Y., Nakayama M., Tobimatsu H., Ikari K. Tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis is associated with reduced fibrinogen levels and increased blood loss after total knee arthroplasty. *Mod. Rheumatol.* 2018;28(6):976–980. doi: 10.1080/14397595.2018.1428041

105. An Q., Ma R., Yuan D., Huang J., Luo J., Wang Y., Pan Y., Wang P., Lv X., Pu D., He L. Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia. *Clin. Rheumatol*. 2024;43(5):1491–1501. doi: 10.1007/s10067-024-06937-0

106. Dijkshoorn B., Hansildaar R., Vedder D., Soutari N., Rudin A., Nordström D., Gudbjornsson B., Lend K., Uhlig T., Haavardsholm E.A., … Nurmohamed M.T. Impaired coagulation parameters in early RA are restored by effective antirheumatic therapy: a prospective pilot study. *RMD Open.* 2024;10(4):e004838. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004838

107. Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolaou M., Paraskevaidis I., Andreadou I., Kaplanoglou T., Katsimbri P., Skarantavos G., Soucacos P.N., Kremastinos D.T. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2008;117(20):2662–2669. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731877

108. Dwivedi R.C., Dhindsa N., Krokhin O.V., Cortens J., Wilkins J.A., El-Gabalawy H.S. The effects of infliximab therapy on the serum proteome of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis. Res. Ther.* 2009;11(2):R32. doi: 10.1186/ar2637

109. Makol A., Grover M., Guggenheim C., Hassouna H. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J. Med. Case Rep.* 2010;4:12. doi: 10.1186/1752-1947-4-12

110. Roy M., Rathore H., Roy A.K. Pulmonary embolism in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept therapy. *J. Community. Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2024;14(1):39–42. doi: 10.55729/2000-9666.1294

111. Davies R., Galloway J.B., Watson K.D. Lunt M., Symmons D.P., Hyrich K.L. Venous thrombotic events are not increased in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70(10):1831–1834. doi: 10.1136/ard.2011.153536

112. Aghdashi M.A., Khadir M., Dinparasti-Saleh R. Antinuclear antibodies and lupus-like manifestations in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients at 4 months' follow-up after treatment with infliximab and etanercept. *Curr. Rheumatol. Rev*. 2020;16(1):61–66. doi: 10.2174/1573397115666190506152729

113. Jonsdottir T., Forslid J., van Vollenhoven A., Harju A., Brannemark S., Klareskog L., van Vollenhoven R.F. Treatment with tumour necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2004;63(9):1075–1078. doi: 10.1136/ard.2003.018093

114. Virupannavar S., Brandau A., Guggenheim C., Laird-Fick H. Possible association of etanercept, venous thrombosis, and induction of antiphospholipid syndrome. *Case Rep. Rheumatol.* 2014;2014:801072. doi: 10.1155/2014/801072

115. Korswagen L.A., Bartelds G.M., Krieckaert C.L. Turkstra F., Nurmohamed M.T., van Schaardenburg D., Wijbrandts C.A., Tak P.P., Lems W.F., Dijkmans B.A., van Vugt R.M., Wolbink G.J. Venous and arterial thromboembolic events in adalimumab-treated

patients with antiadalimumab antibodies: a case series and cohort study. *Arthr. Rheum.* 2011;63(4):877–883. doi: 10.1002/art.30209

116. Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S., van der Heijde D., Dougados M., van Vollenhoven R., McInnes I.B., Bijlsma J.W., Burmester G.R., de Wit M., Falzon L., Landewé R. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79(6):760–770. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216653

117. Choy E.H., de Benedetti F., Takeuchi T., Hashizume M., John M.R., Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020;16(6):335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z

118. Salemi R., Gattuso G., Tomasello B., Lavoro A., Gaudio A., Libra M., Signorelli S.S., Candido S. Co-occurrence of interleukin-6 receptor Asp358Ala variant and high plasma levels of IL-6: an evidence of IL-6 trans-signaling activation in deep vein thrombosis (DVT) patients. *Biomolecules.* 2022;12(5):681. doi: 10.3390/biom12050681

119. Zhang H., Dhalla N.S. The role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):1082. doi: 10.3390/ijms25021082

120. Watanabe H., Mokuda S., Tokunaga T., Kohno H., Ishitoku M., Araki K., Sugimoto T., Yoshida Y., Yamamoto T., Matsumoto M., … Sugiyama E. Expression of factor XIII originating from synovial fibroblasts and macrophages induced by interleukin-6 signaling. *Inflamm. Regen.* 2023;43(1):2. doi: 10.1186/s41232-022-00252-4

121. Kleveland O., Kunszt G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E., Michelsen A.E., Bendz B., Amundsen B.H., Espevik T., … Gullestad L. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur. Heart. J.* 2016;37(30):2406–2413. doi: 10.1093/eurheartj/ehw171

122. Knopp T., Jung R., Wild J., Bochenek M.L., Efentakis P., Lehmann A., Bieler T., Garlapati V., Richter C., Molitor M., … Karbach S. Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation. *Eur. Heart. J. Open.* 2024;4(4):oeae046. doi: 10.1093/ehjopen/oeae046

123. Makrilakis K., Fragiadaki K., Smith J., Sfikakis P.P., Kitas G.D. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin. Rheumatol.* 2015;34(3):419–427. doi: 10.1007/s10067-014-2704-1

124. Matsuoka M., Majima T., Onodera T., Ieko M., Souri M., Ichinose A., Kurita T., Kasahara Y., Inoue M., Takahashi D. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Int. J. Hematol.* 2012;96(6):781–785. doi: 10.1007/s12185-012-1191-x

125. Mokuda S., Murata Y., Sawada N., Matoba K., Yamada A., Onishi M., Okuda Y., Jouyama K., Sugiyama E., Takasugi K. Tocilizumab induced acquired factor XIII deficiency in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(8):e69944. doi: 10.1371/journal.pone.0069944

126. Souri M., Mokuda S., Inanami H., Osaki T., Takasugi K., Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). *Thromb. Res.* 2016;140:100–105. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.026

127. Ruiz-Limón P., Ortega R., Arias de la Rosa I., Abalos-Aguilera M.D.C., Perez-Sanchez C., Jimenez-Gomez Y., Peralbo-Santaella E., Font P., Ruiz-Vilches D., Ferrin G., … Barbarroja N. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl. Res.* 2017;183:87–103. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.003

128. He T., Ling J., Yang J. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Sci. Rep.* 2023;13(1):9050. doi: 10.1038/s41598-023-36246-6

129. Üsküdar Cansu D., Demirtaş E., Andiç N., Üsküdar Teke H., Korkmaz C. Is it required to routinely check fibrinogen level in patients with rheumatic diseases on tocilizumab? Case-based review. *Rheumatol. Int.* 2019;39(4):743–750. doi: 10.1007/s00296-019-04268-x

130. Schuhmann M.K., Langhauser F., Kraft P., Kleinschnitz C. B cells do not have a major pathophysiologic role in acute ischemic stroke in mice. *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):112. doi: 10.1186/s12974-017-0890-x

131. Bodhankar S., Chen Y., Vandenbark A.A., Murphy S.J., Offner H. Treatment of experimental stroke with IL-10-producing B-cells reduces infarct size and peripheral and CNS inflammation in wild-type B-cell-sufficient mice. *Metab. Brain Dis.* 2014;29(1):59–73. doi: 10.1007/s11011-013-9474-3

132. Zhang Y., Jiang Y., Zou Y., Fan Y., Feng P., Fu X., Li K., Zhang J., Dong Y., Yan S., Zhang Y. Peripheral blood CD19 positive B lymphocytes increase after ischemic stroke and correlate with carotid atherosclerosis. *Front. Neurol.* 2023;14:1308041. doi: 10.3389/fneur.2023.1308041

133. Ait-Oufella H., Herbin O., Bouaziz J.D., Binder C.J., Uyttenhove C., Laurans L., Taleb S., van Vré E., Esposito B., Vilar J., … Mallat Z. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J. Exp. Med.* 2010;207(8):1579–1587. doi: 10.1084/jem.20100155

134. Watanabe M., Sangawa A., Sasaki Y., Yamashita M., Tanaka-Shintani M., Shintaku M., Ishikawa Y. Distribution of inflammatory cells in adventitia changed with advancing atherosclerosis of human coronary artery. *J. Atheroscler. Thromb.* 2007;14(6):325–331. doi: 10.5551/jat.e489

135. Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D., Maradit-Kremers H., Roger V.L., Sebo T.J., Gabriel S.E. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations. *Cardiovasc. Pathol.* 2004;13(4):233–236. doi: 10.1016/j.carpath.2004.02.005

136. Kyaw T., Tay C., Khan A., Dumouchel V., Cao A., To K., Kehry M., Dunn R., Agrotis A., Tipping P., Bobik A., Toh B.H. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. *J. Immunol.* 2010;185(7):4410–4419. doi: 10.4049/jimmunol.1000033

137. Huang Y.J., Han L., Li J., Chen C. Acquired coagulation dysfunction resulting from vitamin K-dependent coagulation factor deficiency associated with rheumatoid arthritis: A case report. *World. J. Clin. Cases.* 2022;10(1):236–241. doi: 10.12998/wjcc.v10.i1.236

138. Shah S., Tseng M., Durojaiye A. A rare case of acquired factor VIII deficiency in an elderly male with a history of rheumatoid arthritis. *Cureus.* 2023;15(8):e44169. doi: 10.7759/cureus.44169

139. Ghozlani I., Mounach A., Ghazi M., Kherrab A., Niamane R. Targeting acquired hemophilia a with rheumatoid arthritis by a rituximab shot: a case report and review of the literature. *Am. J. Case Rep.* 2018;19:582–588. doi: 10.12659/AJCR.908854

140. Yudhishdran J., Sivakumar J., Navinan M.R., Bandapatti S. Rituximab induced acute thrombocytopenia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2021;15(1):339. doi: 10.1186/s13256-021-02950-y

141. Endo Y., Koga T., Ishida M., Fujita Y., Tsuji S., Takatani A., Shimizu T., Sumiyoshi R., Igawa T., Umeda M., … Kawakami A. Rituximab-induced acute thrombocytopenia in granulomatosis with polyangiitis. *Intern. Med.* 2018;57(15):2247–2250. doi: 10.2169/internalmedicine.0335-17

142. Jiang Y., Song J., Wang N., Yuan D., Feng L., Qu H., Fan J. Rituximab-induced acute thrombocytopenia in patients with splenomegaly B Cell lymphoma: an underdiagnosed but severe complication. *Cancer. Biol. Ther.* 2020;21(11):1060–1066. doi: 10.1080/15384047.2020.1832017

143. Chaurasiya P.S., Khatri A., Gurung S., Karki S., Shahi S., Aryal L. Rituximab for acute plasma-refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022;82:104789. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104789

144. Song F., Al-Samkari H. Management of adult patients with immune thrombocytopenia (ITP): A review on current guidance and experience from clinical practice. *J. Blood. Med.* 2021;12:653–664. doi: 10.2147/JBM.S259101

Сведения об авторе:

Кононыхин Алексей Андреевич, ORCID: 0000-0002-9404-712X, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Information about the author:

Aleksey A. Kononykhin, ORCID: 0000-0002-9404-712X, e-mail: kononykhin.al98@mail.ru

Поступила в редакцию 08.11.2024
После доработки 22.07.2025
Принята к публикации 01.09.2025

Received 08.11.2024
Revision received 22.07.2025
Accepted 01.09.2025

УДК [612.119+616-092.11](616+612) DOI: 10.18699/SSMJ20250510
Обзор литературы / Review article

Роль эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием

А.В. Самодова

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН
163020, г. Архангельск, пр. Никольский, 20

Резюме

Подготовлен обзор литературы с использованием информационных баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar и PubMed за период 1990–2025 гг. Критерием отбора явилась информация о концентрациях эндотелина-1, молекул межклеточной адгезии у практически здоровых женщин и пациенток с невынашиванием беременности, бесплодием. Представлены данные о роли эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии в механизмах регуляции дисфункции эндотелия. Показана необходимость разработки нормативных пределов их концентрации у женщин в период планирования и течения беременности, а также выявления терапевтических мишеней для лечения бесплодия и предупреждения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: эндотелин-1, молекулы адгезии, дисфункция эндотелия, бесплодие, невынашивание беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН «Регуляция состояния иммунологической реактивности женщин репродуктивного возраста, проживающих на северных и арктических территориях» (номер государственной регистрации: 125021902583-8).

Автор для переписки. Самодова А.В., e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Для цитирования. Самодова А.В. Роль эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):130–140. doi: 10.18699/SSMJ20250510

Role of endothelin-1 and intercellular adhesion molecules in women with miscarriage and infertility

A.V. Samodova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163020, Arkhangelsk, Nikolskiy ave., 20

Abstract

A literature review was prepared using information databases eLIBRARY.RU, Google Scholar and PubMed for the period 1990–2025. The selection criterion was information on concentrations of endothelin-1, intercellular adhesion molecules in practically healthy women and patients with nonpregnancy and infertility. Data on the role of endothelin-1 and intercellular adhesion molecules in the mechanisms of regulation of endothelial dysfunction are presented. The necessity of development of normative limits of these molecules' concentration in women during planning and course of pregnancy as well as identification of therapeutic targets for infertility treatment and prevention of reproductive losses is shown.

Key words: endothelin-1, adhesion molecules, endothelial dysfunction, infertility, pregnancy failure.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the program of fundamental scientific research of N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS "Regulation of the state of immunological reactivity of women of reproductive age living in the northern and arctic territories" (state registration number: 125021902583-8).

Correspondence author. Samodova A.V., e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Citation. Samodova A.V. Role of endothelin-1 and intercellular adhesion molecules in women with miscarriage and infertility. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):130–140. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250510

Введение

Невынашивание беременности и бесплодие до настоящего времени остаются важной актуальной проблемой. Частота этих осложнений варьирует от 10 до 25 % [1–3]. Среди факторов, вызывающих репродуктивные потери, особое значение имеют нарушения имплантации эмбриона, связанные дисфункцией эндометрия [4]. Регуляция этого сложного процесса осуществляется посредством синхронного обмена сигнальными молекулами между матерью и эмбрионом, реализующегося через экспрессию эффекторных молекул, факторов роста и цитокинов, которые, взаимодействуя, обеспечивают необходимую координацию.

Имплантация и плацентация характеризуются выраженным воспалительным процессом, который, несмотря на потенциальное повреждение эндометрия, является критически важным для трансформации эпителия матки, элиминации метаболитов и ангиогенеза, обеспечивающего адекватное фетоплацентарное кровообращение. Таким образом, для первого триместра беременности характерна повышенная воспалительная активность, способствующая активации эндотелиальных клеток и увеличению их адгезивных свойств. В результате этого могут возникать нарушения в процессе взаимодействия лейкоцитов с эндотелием [5]. Срочные реакции вазоконстрикции и вазодилатации обеспечиваются эндотелином-1, оказывающим антинатрийуретический эффект, который реализуется вследствие констрикции артерий клубочков почки, а также непосредственное констрикторное влияние на стенку сосудов как артерий, так и вен. Эндотелин-1 принимает непосредственное участие в аутопаракринном контроле секреции альдостерона, адреномедулина, вазопрессина и способен индуцировать временную дилатацию сосудов, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток [6]. Уровень эндотелинов влияет на перфузию дистальных отделов артериального русла. Нарушение вазодилатации, вызванное их дисбалансом, может приводить к метаболическим нарушениям. В условиях недостаточной вазодилатации и тканевой перфузии установлено усиление секреции и шеддинга молекул адгезии [7]. Взаимодействие агрегатов с эндотелиоцитами запускает каскад реакций, выражающийся в повышенной секреции продуктов цикла окиси азота и провоспалительных цитокинов [8].

Представляло интерес проанализировать имеющиеся литературные данные по вопросу роли эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием. Поиск, анализ и систематизация источников проводились с использованием баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar и PubMed, что позволило сформировать основу для последующих выводов.

Роль эндотелина-1 у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием

Эндотелин-1 – вазоконстрикторный пептид, продуцируемый эндотелиоцитами и субэндотелиальными компонентами, оказывает влияние на ремоделирование сосудистой стенки. Увеличение его концентрации выше физиологического предела приводит к повышению артериального давления, выработки цитокинов, снижению маточно-плацентарной перфузии, а также развитию гемоконцентрации и протеинурии [9]. Эндотелин-1 играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, которая может привести к невынашиванию беременности [10, 11]. Акушерские и инфекционные заболевания у беременных женщин часто сопровождаются активацией эндотелия и повышенным уровнем эндотелина-1. Эти изменения могут негативно влиять на гемодинамику в фетоплацентраном комплексе [12].

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства значимых колебаний содержания изучаемого биомаркера и показателей кровотока в маточных артериях при беременности. Показано, что у беременных на сроке 30–34 недели, имеющих латентную цитомегаловирусную инфекцию и хроническую плацентарную недостаточность, уровень эндотелина-1 в крови больше, чем у женщин с физиологическим течением беременности и не имеющих цитомегаловирусной инфекции в анамнезе. Таким образом, повышенная активность эндотелия в сосудах матки и плаценты приводит к увеличению сопротивления кровотоку, что может негативно сказаться на кровоснабжении матки и плода [13]. В акушерской практике эндотелий рассматривается как важнейший регулятор, который координирует работу различных компонентов, поддержива-

ющих стабильность внутренней среды в системе микроциркуляции, обеспечивающей жизнедеятельность плода и плаценты.

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как существенная причина развития ряда акушерских и перинатальных осложнений, включая преждевременное прерывание беременности, преэклампсию, фетоплацентарную недостаточность и синдром задержки роста плода [14–18]. Исследование эндотелиальной регуляции фетоплацентарного ангиогенеза и патогенеза сосудистых осложнений на ранних сроках гестации является приоритетным направлением фундаментальных и клинических исследований в акушерстве и гинекологии [19]. На разных этапах развития фолликула его кровоснабжение регулируется эндотелием и взаимодействием эндотелиальных факторов, контролирующих тонус сосудистой стенки [20]. Имеются единичные данные относительно концентрации эндотелина-1 в фолликулярной жидкости у женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках и бесплодием. Так, она больше в гонадотропинстимулированных циклах по сравнению со спонтанными циклами [21–23], увеличена в фолликулярной жидкости пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия, эндокринной формой, с умеренно выраженным синдромом поликистозных яичников, а также с мужским фактором бесплодия. Это может быть связано с прямым воздействием гонадотропных гормонов и особенностями фолликуло- и стероидогенеза в стимулированных яичниках [24].

Эндотелин-1 активирует важные сигнальные молекулы, способствуя тем самым активации стрессовых механизмов. Предполагается, что эндотелин-1 участвует в развитии гипертензивного синдрома, окислительного стресса, стрессовой реакции эндоплазматического ретикулума при преэклампсии; использование антагонистов его рецепторов может предотвратить развитие данных патологических процессов. Предполагается создание стратегий, направленных на блокирование механизмов стресса и предотвращение развития патологий при преэклампсии [25]. Одним из ключевых факторов невынашивания беременности в системе гемостаза отводят появлению признаков гиперкоагуляции, которые увеличивают риск тромботических осложнений [26].

IL-1β играет ключевую роль в процессе имплантации. Его взаимодействие с рецепторами в эндометрии вызывает локальное воспаление, которое необходимо для успешного прикрепления эмбриона [27]. Важно отметить, что продукция провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α в первом триместре беременности взаимосвязана и находится под контролем иммунных факторов. В начале беременности эти цитокины способствуют выработке важного для развития хориона регуляторного белка Е-селектина, а также сосудистого эндотелиального фактора роста А – одного из факторов развития сосудистой системы [28].

Эндотелий сосудов фетоплацентарного комплекса играет ключевую роль в выработке эндотелина-1 во время беременности, концентрация эндотелина-1 постепенно повышается по мере ее развития, начиная с ранних сроков [29]. У беременных выявлены два максимальных уровня эндотелина-1 в крови: на 16-й и 28-й неделях. Данный феномен может быть обусловлен динамикой развития и созревания плацентарной ткани [30].

У беременных с гестационным сахарным диабетом, получающих инсулин, наблюдается повышенный уровень эндотелина-1, который коррелирует со степенью компенсации заболевания. Это представляет серьезную угрозу для беременности, увеличивая риск преэклампсии, гипоксии плода и других опасных осложнений [31–33]. Некоторые исследователи считают, что дисфункция плаценты играет ключевую роль в инициировании повреждений эндотелия. Так, ишемизированная плацента запускает каскад патологических процессов, секретируя факторы, повреждающие эндотелий, что, в свою очередь, нарушает регуляцию сосудистого роста и приводит к плацентарной недостаточности [34–37].

Роль молекул межклеточной адгезии у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием

О развитии дисфункции эндотелия свидетельствует не только повышение концентрации эндотелина-1, но и увеличение экспрессии на поверхности эндотелиоцитов молекул межклеточной адгезии [38], которые ответственны за прилипание к эндотелию циркулирующих лейкоцитов, что играет важную роль в развитии иммунного воспаления [39]. Адгезия клеток имеет решающее значение для развития эмбриона.

Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1, CD54), лиганд для интегрина CD11a/CD18, является важным участником межклеточного взаимодействия. Она способствует адгезии широкого спектра клеток, таких как лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эндотелиальные клетки, фибробласты, а также клетки эпидермиса (кератоциты) [40]. ICAM-1 экспрессируется на иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клетках, регулируется цитокинами, включая IFN-γ [41]. Характер ее экспрессии может отражать взаимодействие различных факторов, участвующих в процессе

имплантации, поскольку ICAM-1 является цитокин-индуцируемой молекулой и связана с менструальным циклом [42].

О функции ICAM-1 на ранних сроках беременности известно мало. Возможно, данная молекула межклеточной адгезии играет роль в предотвращении иммунного ответа в материнской матке [42] и, следовательно, может быть вовлечена в регуляцию подавления материнской иммунной системы во время беременности. Являясь регулятором многочисленных клеточных взаимодействий, ICAM-1 представляет собой лиганд по меньшей мере для двух лейкоцитарных интегринов [43]. Он может играть определенную роль в контроле событий, связанных с лимфоцитами, и предотвращении иммунного распознавания в матке [44]. Тканевые уровни ICAM-1 при идиопатической рецидивирующей потере беременности выше, чем у здоровых женщин, что свидетельствует о потенциально измененной иммунной среде и объясняется высокими концентрациями цитокинов IL-12 и IL-18, а также общим воспалительным состоянием, характерным для данной патологии невынашивания [45]. Повышение уровня ICAM-1 в плацентарных и инвазивных синцитиотрофобластах можно использовать в качестве диагностического маркера для пациенток, склонных к самопроизвольным абортам [46].

Показано увеличение содержания растворимой формы ICAM-1 (sICAM-1) при различных патологических состояниях, включая мужское бесплодие. Это позволяет рассматривать sICAM-1 как предполагаемый общий эффектор, который связывает репродуктивное и системное повреждение [47]. Однако механизм, лежащий в основе действия sICAM-1, остается неясным. Показано, что многочисленные воспалительные стимулы, включая цитокины (TNF-α, IL-1, IFN-γ), а также липополисахарид, могут повышать экспрессию ICAM-1 через активацию транскрипции кодирующего ее гена [48–51].

sICAM-1 может действовать как молекулярный переключатель и является промотором транзита половых клеток через гематотестикулярный барьер (ВТВ). Вмешиваясь в соединения сертолиевых, зародышевых клеток и экспрессию белка ВТВ, sICAM-1 способствует перемещению половых клеток во время дифференцировки. Таким образом, sICAM-1 дважды перемещает половые клетки, нарушает адгезию и подавляет регуляцию таких белков, как N-кадгерин, γ-катенин и коннексин-43. Свободная форма межклеточной молекулы адгезии, в отличие от мембранной ICAM-1, усиливает адгезию. Таким образом, sICAM-1 регулирует динамику ВТВ для поддержки сперматогенеза [47].

Селектины, взаимодействуя с интегринами, способствуют более прочному и длительному прикреплению клеток. Семейство селектинов (CD62) включает P-селектин (CD62P), который содержится в гранулах тромбоцитов и эндотелиальных клеток и быстро высвобождается на их поверхность при активации; E-селектин (CD62E), который синтезируется активированным эндотелием; и L-селектин (CD62L), присутствующий на лейкоцитах. Имеются доказательства того, что CD62L вовлечен в адгезию Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [52] и тучных клеток. Молекулы адгезии на поверхности клетки взаимодействуют друг с другом, образуя комплексы [53]. Селектины играют важную роль в установлении взаимодействия между матерью и плодом. В период имплантации между клетками матки и эмбриона происходит взаимодействие через L-селектин и его лиганд. Повышенная экспрессия лиганда в секреторной фазе подтверждает его роль в имплантации. L-селектин важен не только для имплантации и плацентации, но и для функционирования кровеносных сосудов, обеспечивая необходимую адгезию [54, 55].

Низкая экспрессия гена лиганда L-селектина ассоциируется с ухудшением имплантации эмбриона. Однако беременность возможна и при низкой концентрации лиганда, поскольку присутствие эмбриона стимулирует выработку L-селектина [56]. По данным авторов [57, 58], уменьшение содержания L-селектина в сыворотке крови и эндометрии ассоциировано с повышенной частотой имплантации и наступления беременности. Предполагается, что для успешной миграции лейкоцитов через эндотелий необходимо предварительное удаление L-селектина с их поверхности [59].

Нейронная молекула межклеточной адгезии (CD56) экспрессируется на клетках нейрогенного, мышечного и иммунного происхождения, включая натуральные киллеры, Т-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эпителиальные и дендритные клетки. CD56 регулирует сигнальные пути, приводящие к увеличению синтеза и секреции хемокинов, интегринов, ферментов, цитокинов и других биологически активных веществ [60]. Показано, что уровень CD56-позитивных Т-клеток значительно выше в группе женщин с бесплодием и невынашиванием беременности по сравнению с практически здоровыми женщинами [61–63] и связан с воспалительным микроокружением у пациенток с нарушением репродуктивной функции [64]. При невынашивании беременности экспрессия перфорина на клетках $CD56^{+}$ повышена по сравнению с практически здоровыми женщинами и пациентками с бесплодием [63].

sPECAM-1, свободная форма молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов (PECAM-1/CD31), расположенной на поверхности эндотелиальных клеток, является результатом ее протеолитического расщепления. В то время как PECAM-1 участвует в процессах ангиогенеза, sPECAM-1 рассматривается как биомаркер, отражающий дисфункцию и повреждение эндотелия и участвующий в процессе имплантации трофобласта [65]. Концентрация sPECAM-1 в сыворотке крови и фолликулярной жидкости повышается у женщин, проходящих циклы стимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Этот процесс сопровождается развитием большого количества фолликулов и выраженными гормональными изменениями [24].

Концентрации sICAM и sVCAM в сыворотке крови подвержены циклическим изменениям, связанным с фазами менструального цикла. Пиковые концентрации sICAM и sVCAM отмечаются в период овуляции, после чего наблюдается их постепенное снижение к завершению лютеиновой фазы [66].

Уровень экспрессии гена, кодирующего белок семейства молекул межклеточной адгезии ICAM-5, был значительно ниже в образцах тканей, полученных при пропущенном аборте (когда плод прекращает развитие, но не изгоняется из матки длительное время), по сравнению с образцами из группы добровольного аборта (где прерывание беременности проводится на схожем сроке, но по иным причинам) [67]. Поскольку ICAM-5 является специфичным маркером ткани головного мозга, его низкий уровень свидетельствует о недостаточном развитии или серьезном повреждении мозговых структур [68]. Авторы предполагают, что при пропущенном аборте длительная задержка нежизнеспособного эмбриона в матке приводит к его постепенной дегенерации и аутолизу, в первую очередь и в наибольшей степени повреждаются именно самые уязвимые и сложно организованные ткани — ткани головного мозга.

Увеличение концентрации белка сосудистой адгезии VAP-1 может служить потенциальным биомаркером патологий беременности, вызванных нарушением периваскулярной среды до зачатия. VAP-1 экспрессируется преимущественно на перицитах вокруг спиральных артериол в эндометрии человека [69]. Оптимальная сократимость эндометриальных перицитов зависит от уровня VAP-1, очевидно, эта многогранная молекула адгезии не только способствует целостности быстро растущих спиральных артериол, но и играет роль в создании физиологически гипоксической среды в начале беременности, которая стимулирует пролиферацию клеток и ангиогенез во время развития плаценты и органогенеза плода [70].

Показана роль растворимой межклеточной молекулы адгезии sCD146 на ранних сроках беременности на этапе имплантации и/или во время развития плаценты, она регулирует инвазию экстравиллезных трофобластов, т.е. способствует инвазии трофобласта, имплантации и плацентации. Так, CD146 начинает экспрессироваться в экстравиллезных трофобластах в процессе развития плаценты. Накопленные данные убедительно демонстрируют регуляторное влияние sCD146 на миграцию и инвазивность экстравиллезных трофобластов, полученных в условиях *in vitro* и *in vivo*. Определение концентрации sCD146 в плазме крови беременных женщин или в супернатанте эмбрионов, полученных в результате экстракорпорального оплодотворения, является важным инструментом для прогнозирования неблагоприятного течения беременности, включая преэклампсию и неудачную имплантацию; sCD146 может служить биомаркером в репродуктивной медицине, позволяющим оценить способность эмбриона к имплантации [71].

Ранее нами показано, что повышенные концентрации свободных молекул адгезии и L-селектина инициируют реакции агрегации эритроцитов, тромбоцитов с вовлечением циркулирующих иммунных комплексов, IgE и аутоантител и представляют собой фактор риска для индукции гиперактивации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов [72]. Это, в свою очередь, может приводить к нарушениям гемодинамики, увеличению проницаемости сосудистой стенки, активации каскада коагуляции и, следовательно, риску невынашивания беременности и бесплодию.

Заключение

Дисфункция эндотелия в период планирования и течения беременности является сложной и многофакторной проблемой, требующей дальнейшего изучения. В процессе беременности эндотелий активно и динамично функционирует, что является его характерной особенностью. Для успешного ведения беременности и предотвращения осложнений, связанных с нарушением работы эндотелия, необходимо разработать нормативные пределы концентрации эндотелина-1 у женщин для каждого триместра беременности, а также на этапе ее планирования. Это позволит определить риск эндотелиальной дисфункции и оптимизировать алгоритмы ведения беременности.

Молекулы межклеточной адгезии играют решающую роль в процессах имплантации и плацентации, увеличение их концентрации в крови служит маркером невынашивания беременности и бесплодия. Причины повышения уровней молекул межклеточной адгезии выше физиологических пределов и механизмы, лежащие в основе их действия, остаются до сих пор неясными. Выяснение этиопатогенеза данных процессов и механизмов позволит найти терапевтические мишени для лечения бесплодия и предупреждения репродуктивных потерь.

Список литературы / References

1. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Роль CD178+ мононуклеарных клеток в развитии угрожающего позднего выкидыша у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и привычным невынашиванием в анамнезе. *Акушерство и гинекол*. 2020;5:70–77. doi: 10.18565/aig.2020.5.70-77

Batrak N.V., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. The role of cd178+ mononuclear cells in the development of threatened late abortion in women with first-trimester threatened pregnancy interruption and a history of recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;5:70–71. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2020.5.70-77

2. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Куст А.В. Особенности регуляции фукциональной активности периферических В-лимфоцитов у беременных с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Ж. акушерства и жен. болезней*. 2021;70(4):73–79. doi:10.18699/SSMJ20210305

Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Voronin D.N., Kust A.V. Regulation of the functional activity of peripheral B lymphocytes in pregnant women with a history of recurrent miscarriage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2021;70(4):73–79. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210305

3. Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, гинекол. и репрод.* 2024;18(5):706–719. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514

Anvarova Sh.A., Shukurov F.I., Tulametova Sh.A. Innovative methods of solving the problem of female infertility associated with endocrine disorders. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2024;18(5):706–719. [In Russian]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514

4. Жалолова Г.С., Шукуров Ф.И., Жураева А.Ж., Юлдашева М.А., Абдиева М.О. Роль цитокинов в патогенезе нарушений имплантации женщин с бесплодием, связанных с дисфункцией эндометрия. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024;(4):224–237.

Zhalolova G.S., Shukurov F.I., Zhuraeva A.J., Yuldasheva M.A., Abdieva M.O. Role of cytokines in the pathogenesis of implantation disorders in women with infertility associated with endometrial dysfunction. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024;(4):224–237. [In Russian].

5. Петров Ю.А., Арндт И.Г., Бахтина А.С. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Главный врач Юга России*. 2021;(1):38–41.

Petrov Yu.A., Arndt I.G., Bakhtina A.S. Immunological aspects of pregnancy loss. *Glavnyy vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2021;(1):38–41. [In Russian].

6. Joseph J.J., Kluwe B., Zhao S., Kline D., Nedungadi D., Brock G., Hsueh W.A., Golden S.H. The association of aldosterone and endothelin-1 with incident diabetes among African Americans: The Jackson Heart Study. *Endocr. Metab. Sci.* 2023;11:100128. doi: 10.1016/j.endmts.2023.100128

7. Robert J. Sex differences in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2023;384:117278. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117278

8. Wautier J.L., Wautier M.P. Vascular permeability in diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7):3645. doi: 10.3390/ijms23073645

9. Fiore G., Florio P., Micheli L., Nencini C., Rossi M., Cerretani D., Ambrosini G., Giorgi G., Petraglia F. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90(7):4205–4210. doi: 10.1210/jc.2004-1632

10. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеусская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями. *Мед. новости.* 2014;(3):63–67.

Fomina M.P., Divakova T.S., Rzheusskaya L.D. Effect of otilonium bromide on intensity of chronic abdominal pain. *Meditsinskie novosti = Medical News*. 2014;(3):63–67. [In Russian].

11. Миронов А.В., Умаханова М.М., Жукоцкий А.В. Морфометрия десквамированных эндотелиоцитов в диагностике эндотелиальной дисфункции у беременных. *Соврем. наука: актуал. пробл. теории и практ. Сер. Естеств. и техн. науки*. 2019;(7):229–235.

Mironov A.V., Umakhanova M.M., Zhukotsky A.V. Morphometry of circulating endothelial cells in the diagnosis of endothelial dysfunction in pregnant women. *Sovremennaya nauka: aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki = Modern Science: Topical Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2019;(7):229–235. [In Russian].

12. Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плодового кровотока и развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной отслойке плаценты. *Евраз. союз учен*. 2016;(1-4):82–85.

Pakhomova J.E. Assessment of the uterine -fetal blood flow and development of endothelial dysfunction at premature detachment of placenta. *Yevraziyskiy soyuz uchenykh = Eurasian Union of Scientists*. 2016;(1-4):82–85. [In Russian].

13. Гориков И.Н. Изменение содержания эндотелина-1 и состояния кровотока в маточных артериях у женщин в третьем триместре гестации при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2021;(81):92–97. doi: 10.36604/1998-5029-2021-81-92-97

Gorikov I.N. Changes in the concentration of endothelin-1 and the state of blood flow in the uterine arteries of women in the third trimester of gestation with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;(81):92–97. [In Russian]. doi: 10.36604/1998-5029-2021-81-92-97

14. Сидорова И.С., Курцер М.А., Никитина Н.А., Рзаева А.А. Роль плода в развитии преэклампсии. *Акушерство и гинекол*. 2012;(5):23–28.

Sidorova I.S., Kurtser M.A., Nikitina N.A., Rzaeva A.A. The role of the fetus in the development of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(5):23–28. [In Russian].

15. Стародубцева Н.Л., Кононихин А.С., Бугрова А.Е., Крохина К.Н., Никитина И.В., Костюкевич Ю.И., Попов И.А., Франкевич В.Е., Александрова Н.В., Ионов О.В., Николаев Е.Н., Дегтярев Д.Н. Применение протеомного анализа мочи в диагностике состояния новорожденных детей. *Бюл. эксперим. биол. и мед*. 2015;160(12):849–852.

Starodubtseva N.L., Kononikhin A.S., Bugrova A.E., Krokhina K.N., Nikitina I.V., Kostyukevich Yu.I., Popov I.A., Frankevich V.E., Alexandrova N.V., Ionov O.V., Nikolaev E.N., Degtyarev D.N. Application of urine proteomic analysis in the diagnosis of newborn children. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;160(12):849–852. [In Russian].

16. Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., Новаковский М.Е., Николаева М.А., Кан Н.Е., Вавина О.В., Николаева А.В., Тютюнник Н.В., Сергунина О.А., … Сухих Г.Т. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии. *Акушерство и гинекол.* 2016;(3):24–31. doi: 10.18565/aig.2016.3.24-31

Ziganshina M.M., Shilova N.V., Hasbiullina N.R., Novakovsky M.E., Nikolaeva M.A., Kan N.E., Vavina O.V., Nikolaeva A.V., Tyutyunnik N.V., Sergunina O.A., … Sukhikh G.T. Autoantibodies to endothelial antigens in preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(3):24–31. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2016.3.24-31

17. Моисеева И.В., Мансур Хассан С.Х. Функциональные показатели эндотелия в динамике физиологической беременности у женщин (по данным реактивной пробы плечевой артерии). *Асп. вестн. Поволжья*. 2015;(5–6):33–37.

Moiseeva I.V., Mansur Khassan S.Kh. Functional indicators of endothelium in dynamics of physiological pregnancy in women (according to ischemic test of the humeral artery). *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2015;(5-6):33–37. [In Russian].

18. Суханова Г.А., Мондоева С.С., Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В. Применение гликозаминогликанов в акушерской практике для коррекции эндотелиальной дисфункции. *Мед. алфавит.* 2018;2(13):20–25.

Sukhanova G.A., Mondoeva S.S., Podzolkova N.M., Kuznetsova I.V. Application of glycosaminoglycans in obstetric practice for correction of endothelial dysfunction. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2018;2(13):20–25. [In Russian].

19. Миронов А.В., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии материнской, перинатальной и детской заболеваемости. *Акушерство, гинекол. и репрод.* 2020;14(5):600–610. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.136

Mironov A.V., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. Role of endothelial dysfunction in the development of maternal, perinatal and pediatric morbidity. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(5):600–610. [In Russian]. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.136

20. Салмина А.Б., Пожиленкова Е.А., Екимова М.В., Тепляшина Е.А. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2011;11(3):4–8.

Salmina A.B., Pozhilenkova E.A., Ekimova M.V., Teplyashina E.A. Role of endothelin and vascular endothelial growth factor during folliculogenesis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;11(3):4–8. [In Russian].

21. Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Балахонова Т.В. Синдром поликистозных яичников как фактор риска формирования эндотелиальной дисфункции. *Пробл. репродукции*. 2008;(2):40–44.

Chernukha G.E., Blinova I.V., Balakhonova T.V. Polycystic ovary syndrome as a risk factor for the formation of endothelial dysfunction. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2008;(2):40–44. [In Russian].

22. Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц. Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Бишкек: КРСУ, 2008. 373 с.

Lupinskaya Z.A., Zarif'yan A.G., Gurovich T.Ts., Shleifer S.G. Endothelium. Function and dysfunction. Bishkek: Kyrgyz State Medical Academy. 2008: 373 p. [In Russian].

23. Тепляшина Е.А., Пожиленкова Е.А., Екимова М.В., Салмина А.Б. Роль эндотелина и сосудисто-эндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2011;11(3):4–9.

Teplyashina E.A., Pozhilenkova E.A., Ekimova M.V., Salmina A.B. Role of endothelin and vascular-endothelial growth factor in the process of folliculogenesis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2011;11(3):4–9. [In Russian].

24. Герилович Л.А., Салмина А.Б., Егорова А.Т., Базина М.И., Моргун А.В., Сыромятникова С.А. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Пробл. репродукции*. 2013;19(5): 60–63.

Gerilovich L.A., Salmina A.B., Egorova A.T., Bazina M.I., Morgun A.V., Syromyatnikova S.A. The role of angiogenesis markers in assisted reproductive technology programs in patients with different forms of infertility. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;19(5):60–63. [In Russian].

25. Jain A. Endothelin-1: a key pathological factor in pre-eclampsia? *Reprod. Biomed. Online*. 2012;25(5):443–449. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.07.014

26. Чистякова Г.Н., Газиева И.А. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2008;(2):16–20.

Chistyakova G.N., Gazieva I.A. Cytokine regulation of endothelial hemostasiological interactions in threatening pregnancy interruption in the first trimester. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2008;(2):16–20. [In Russian].

27. Simón C., Frances A., Piquette G.N., Danasouri I el, Zurawski G., Dang W., Polan M.L. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonis. *Endocrinology*. 1994;134(2):521–528. doi: 10.1210/endo.134.2.8299552

28. Milstone D.S. Redline R.W., O'Donnell P.E., Davis V.M., Stavrakis G. E-selectin expression and function in a unique placental trophoblast population at the fetal-maternal interface: regulation by a trophoblastrestricted transcriptional mechanism conserved between humans and mice. *Dev. Dyn.* 2000;219(1):63–76. doi: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1035>3.0.CO;2-D

29. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2015;15(1):18–23. doi: 10.17116/rosakush201515118-23

Komilova M.S., Pakhomova J.E. Significance of the endothelium in the development of gestational complications. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):18–23. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush201515118-23

30. Maytt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta.* 2010;31(Suppl.):66–69. doi: 10.1016/j.placenta.2009.12.021

31. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Соколов Д.И., Чепанов С.В., Сельков С.А. Оценка концентрации эндотелина-1 и SICAM-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом. *Акушерство и гинекол*. 2013;(5):36–41.

Kapustin R.V., Arzhanova O.N., Sokolov D.I., Chepanov S.V., Selkov S.A. Estimation of the plasma concentration of endothelin-1 and SICAM-1 in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(5):36–41. [In Russian].

32. Bedard K., Krause K.H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2007;87(1):245–313. doi: 10.1152/physrev.00044.2005

33. Климов В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности. *Акушерство и гинекол.* 2008;(2):7–9.

Klimov V.A. The fetoplacental endothelium in physiological and abnormal pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2008;(2):7–9. [In Russian].

34. Robilland P.Y., Dekker G., Chaouat G., Hulsey T.C. Etiology of preeclampsia: maternal vascular predisposition and couple disease — mutual exclusion or complementarity? *J. Reprod. Immunol.* 2007;76(1-2):1–7. doi: 10.1016/j.jri.2007.09.003

35. Краснопольский В.И., Мельников А.П., Бокарев И.Н. Современные проблемы нарушений гемокоагуляции в акушерстве. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2010;10(2):20–27.

Krasnopolsky V.I., Melnikov A.P., Bokarev I.N. Current problems of hemocoagulation disorders in obstetrics. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(2):20–27. [In Russian].

36. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J. Endocrinol*. 2010;207(1):1–16. doi: 10.1677/JOE-10-0174

37. Савельева И.В., Баринов С.В., Рогова Е.В. Роль фактора роста в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2012;12(1):16–19.

Savelyeva I.V., Barinov S.V., Rogova E.V. Role of placental growth factor in the prediction of severe gestational complications in pregnant women with metabolic syndrome. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012; 12(1):16–19. [In Russian].

38. Антонова Т.В., Романова М.А., Лымарь Ю.В. Маркеры активации эндотелия сосудов (VCAM-1, VWF) у больных хроническим гепатитом с инсулинорезистентностью. *Ж. инфектол*. 2012;4(4):46–51. doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-4-46-51

Antonova T.V., Romanova M.A., Lymar Yu.V. Endothelial activation markers (VCAM-1, VWF) in patients with chronic hepatitis c and insulin resistance. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2012;4(4):46–51. [In Russian]. doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-4-46-51

39. Петухов В.А., Магомедов М.С. Современный взгляд на проблему эндотоксиновой агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии. *Хирургия.* 2008;(2): 15–19.

Petukhov V.A., Magomedov M.S. Modern view on the problem of endotoxin aggression and endothelial dysfunction in surgery. *Khirurgia = Surgery.* 2008;(2):15–19. [In Russian].

40. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J. Leukoc. Biol*. 2020;108(3):787–799. doi: 10.1002/JLB.2MR0220-549R

41. Zhu J., Rogers A.V., Burke-Gaffney A., Hellewell P.G., Jeffery P.K. Cytokine-induced airway epithelial ICAM-1 upregulation: quantification by high-resolution scanning and transmission electron microscopy. *Eur. Respir. J*. 1999;13(6):1318–1328. doi: 10.1183/09031936.99.13613299

42. Gaffuri B., Airoldi L., Di Blasio A.M., Viganò P., Miragoli A.M., Santorso R., Vignali M. Unexplained habitual abortion is associated with a reduced endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule-1 in the luteal phase of the cycle. *Eur. J. Endocrinol*. 2000;142(5):477–480. doi: 10.1530/eje.0.1420477

43. Bastu E., Mutlu M.F., Yasa C., Dural O., Nehir Aytan A., Celik C., Buyru F., Yeh J. Role of mucin 1 and glycodelin A in recurrent implantation failure. *Fertil. Steril*. 2015;103(4):1059–1064.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.025

44. Dalton C.F., Laird S.M., Estdale S.E., Saravelos H.G., Li T.C. Endometrial protein PP14 and CA-125 in recurrent miscarriage patients; correlation with pregnancy outcome. *Hum. Reprod*. 1998;13(11):3197–3202. doi: 10.1093/humrep/13.11.3197

45. Comba C., Bastu E., Dural O., Yasa C., Keskin G., Ozsurmeli M., Buyru F., Serdaroglu H. Role of inflammatory mediators in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 2015;104(6):1467–1474.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.011

46. Yurdakan G., Ekem T.E., Bahadir B., Gun B.D., Kuzey G.M., Ozdamar S.O. Expression of adhesion molecules in first trimester spontaneous abortions and their role in abortion pathogenesis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008;87(7):775–782. doi: 10.1080/00016340802177412

47. Xiao X., Han Y., Li Q., Zheng D., Cheng C.Y., Ni Y. Exploring the evolving function of soluble intercellular adhesion molecule-1 in junction dynamics during spermatogenesis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024;14:1281812. doi: 10.3389/fendo.2023.1281812

48. Gao N., Wang C., Yu Y., Xie L., Xing Y., Zhang Y., Wang Y., Wu J., Cai Y. LFA-1/ ICAM-1 promotes NK cell cytotoxicity associated with the pathogenesis of ocular toxoplasmosis in murine model. *PloS Negl. Trop. Dis*. 2022;16(10):e0010848. doi: 10.1371/journal.pntd.0010848

49. Zhong H., Lin H., Pang Q., Zhuang J., Liu X., Li X., Liu J., Tang J. Macrophage ICAM-1 functions as a regulator of phagocytosis in LPS induced endotoxemia. *Inflamm. Res*. 2021;70(2):193–203. doi: 10.1007/s00011-021-01437-2

50. Qiu Z., Wang Y., Zhang Z., Qin R., Peng Y., Tang W., Xi Y., Tian G., Zhang Y. Roles of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) in colorectal cancer: expression, functions, prognosis, tumorigenesis, polymorphisms and therapeutic implications. *Front. Oncol.* 2022;12:1052672. doi: 10.3389/fonc.2022.1052672

51. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J. Leukoc. Biol.* 2020;108(3):787–799. doi: 10.1002/JLB.2MR0220-549R

52. Iqbal A.J., Krautter F., Blacksell I.A., Wright R.D., Austin-Williams S.N., Voisin M.B., Hussain M.T., Law H.L., Niki T., Hirashima M., … Cooper D. Galectin-9 mediates neutrophil capture and adhesion in a CD44 and β2 integrin-dependent manner. *FASEB J.* 2022;36(1):e22065. doi: 10.1096/fj.202100832R

53. Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы при воспалительных процессах (Вторая жизнь белков). Нижний Новгород: Издательский салон, 2022. 212 с.

Novikov V.V. Soluble differentiation molecules in inflammatory processes (The second life of proteins). Nizhniy Novgorod: Publishing Salon, 2022. 212 p. [In Russian].

54. Genbacev O.D., Prakobphol A., Foulk R.A., Krtolica A.R., Ilic D., Singer M.S., Yang Z.Q., Kiessling L.L., Rosen S.D., Fisher S.J. Trophoblast L-selectin- mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*. 2003;299(5605):405–408. doi: 10.1126/science.1079546

55. Lai T.H., Shih I.M., Vlahos N., Ho C.L., Wallach E., Zhao Y. Differential expression of L-selectin

ligand in the endometrium during the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 2005;83(Suppl 1):1297–1302. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.040

56. Hess A.P., Hamilton A.E., Talbi S., Dosiou C., Nyegaard M., Nayak N., Genbecev-Krtolica O., Mavrogianis P., Ferrer K., Kruessel J., … Giudice L.C. Decidual stromal cell response to paracrine signals from the trophoblast: amplification of immune and angiogenic modulators. *Biol. Reprod.* 2007;76(1):102–117. doi: 10.1095/biolreprod.106.054791

57. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Онищенко А.С., Кузьмичев Л.Н. Системные и локальные изменения L-селектина и лиганда МЕСА-79 при трубном бесплодии в программах ЭКО/ИКСИ. *Пробл. репродукции*. 2013;19(6):43–50.

Burlev V.A., Ilyasova N.A., Onishchenko A.S., Kuzmichev L.N. System and local changes of L-selectin and ligand MEKA-79 in patients with tubal infertility in IVF/ICSI programs. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2013; 19(6):43–50. [In Russian].

58. Бурлев В.А. Роль растворимых и клеточных селектинов в наступлении беременности при лиганд-рецепторных взаимодействиях эмбриона и эндометрия. *Пробл. репродукции*. 2014;20(5):66–72.

Burlev V.A. The role of soluble and cellular selectins in ligand-receptor interactions between the embryo and endometrium. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;20(5):66–72. [In Russian].

59. Wedepohl S., Beceren-Braun F., Riese S., Buscher K., Enders S., Bernhard G., Kilian K., Blanchard V., Dernedde J., Tauber R. L-selectin a dynamic regulator of leukocyte migration. *Eur. J. Cell Biol*. 2012;91(4):257–264. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.02.007

60. Crinier A., Narni-Mancinelli E., Ugolini S., Vivier E. SnapShot; natural killer. *Cell.* 2020;180(6):1280–1286. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.029

61. Kamoi M., Fukui A., Kwak-Kim J., Fuchinoue K., Funamizu A., Chiba H., Yokota M., Fukuhara R., Mizunuma H. NK22 cells in the uterine mid-secretory endometrium and peripheral blood of women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;73(6):557–567. doi: 10.1111/aji.12356

62. Adib Rad H., Basirat Z., Mostafazadeh A., Faramarzi M., Bijani A., Nouri H.R., Soleimani Amiri S. Evaluation of peripheral blood NK cell subsets and cytokines in unexplained recurrent miscarriage. *J. Chin. Med. Assoc*. 2018;81(12):1065–1070. doi: 10.1016/j.jcma.2018.05.005

63. Azargoon A., Mirrasouli Y., Barough M.S., Barati M., Kokhaei P. The state of peripheral blood natural killer cells and cytotoxicity in women with recurrent pregnancy loss and unexplained infertility. *Int. J. Fertil. Steril.* 2019;13(1):12–17. doi: 10.22074/ijfs.2019.5503

64. Chen L., Yang W.J., Chen X., Li J.J.X., Xu Q., Chen J., Wang C.C., Chung J.P.W., Li M., Li T.C., Zhang T. Measurement of four novel endometrial NK cell subsets by multiplex staining in women with reproductive failure: A comparison with fertile controls. *J. Reprod. Immunol.* 2025;169:104525. doi: 10.1016/j.jri.2025.104525

65. Benifla J.L., Bringuier A.F., Sifer C., Porcher R., Madelenat P., Feldmann G. Vascular endothelial growth factor, platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the follicular fluid of patients undergoing IVF. *Hum. Reprod*. 2001;16(7):1367–1381. doi: 10.1093/humrep/16.7.1376

66. Bonello N., Norman R.J. Soluble adhesion molecules in serum throughout the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 2002;17(9):2272–2278. doi: 10.1093/humrep/17.9.2272

67. Gokce S., Herkiloglu D., Cevik O., Turan V. Role of chemokines in early pregnancy loss. *Exp. Ther. Med*. 2022;23(6):397. doi: 10.3892/etm.2022.11324

68. Gahmberg C.G., Tian L., Ning L., Nyman-Huttunen H. ICAM-5 – a novel two-facetted adhesion molecule in the mammalian brain. *Immunol. Lett.* 2008;117(2):131–135. doi: 10.1016/j.imlet.2008.02.004

69. Gharanei S., Fishwick K., Durairaj R.P., Jin T., Siamantouras E., Liu K.K., Straube A., Lucas E.S., Weston C.J., Rantakari P., … Tan B.K. Vascular adhesion protein-1 determines the cellular properties of endometrial pericytes. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2021;8:621016. doi: 10.3389/fcell.2020.621016

70. Burton G.J., Hempstock J., Jauniaux E. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. *Reprod. Biomed. Online.* 2003;6(1):84–96. doi: 10.1016/S1472-6483(10)62060-3

71. Bouvier S., Kaspi E., Joshkon A., Paulmyer-Lacroix O., Piercecchi-Marti M.D., Sharma A., Leroyer A.S., Bertaud A., Gris J.C., Dignat-George F., Blot-Chabaud M., Bardin N. The role of the adhesion receptor CD146 and its soluble form in human embryo implantation and pregnancy. *Front. Immunol*. 2021;12:711394. doi: 10.3389/fimmu.2021.711394

72. Добродеева Л.К., Самодова А.В. Адгезия и агрегация клеток периферической венозной крови у жителей высоких широт. Екатеринбург: УрО РАН, 2024. 216 с.

Dobrodeeva L.K., Samodova A.V. Adhesion and aggregation of cells of peripheral venous blood in inhabitants of high latitudes. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2024. 216 p.

Сведения об авторе:

Самодова Анна Васильевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9835-8083, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Information about the author:

Anna V. Samodova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9835-8083, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.05.2025
Принята к публикации 16.09.2025

Received 14.05.2025
Accepted 16.09.2025

УДК 616.1:004.032.26 DOI: 10.18699/SSMJ20250511
Обзор литературы / Review article

Применение нейросетевых методов для анализа визуализационных исследований сердца: краткий обзор литературы

А.А. Сергиенко[1], О.Ю. Позднячкина[1], В.А. Косов[1], У.А. Данькова[1], А.И. Тухов[2], О.К. Зенин[1]

[1] Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40

[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны РФ
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, литера Ж

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения. ВОЗ считает их основной причиной смерти во всем мире. В последние годы стремительно развиваются искусственный интеллект и нейронные сети, которые успешно применяются в кардиологии. Глубокое обучение становится ключевым инструментом в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, позволяя выявлять сложные закономерности и зависимости в данных, автоматизировать процессы сегментации интересующих участков. Методы глубокого обучения способствуют точной и ранней диагностике с использованием эхокардиографии, МРТ и компьютерной томографии (КТ), что может снизить затраты системы здравоохранения. Цель работы – определить потенциал применения искусственного интеллекта, в частности глубокого обучения, в визуализационных исследованиях сердца (КТ, МРТ сердца, эхокардиографии). **Материал и методы.** Материалом для обзора явились 35 статей, опубликованных в период с 2013 по 2024 г. Поиск осуществлялся с использованием поискового запроса «deep learning AND (cardiac imaging OR CT OR cardiac MRI OR echocardiography)» в международных базах данных Scopus, PubMed и Web of Science. **Результаты.** Одним из главных лимитирующих факторов для применения визуализационных исследований с последующим нейросетевым анализом является сегментация, требующая четкого определения интересующего участка ткани. Ручной подход к сегментации имеет недостатки, такие как трудоемкость и значительная вариабельность между исследователями. Чтобы преодолеть эти ограничения, разработаны модели глубокого обучения для автоматизации процесса сегментации. Они включают обучение различных архитектур нейронных сетей на наборах данных изображений, что позволяет выполнять автоматическую сегментацию с высокой точностью и анализировать состояние миокарда. МРТ сердца дает возможность получить ценную информацию о состоянии миокарда, включая анатомию, объемы камер сердца, наличие фиброза и воспаления. Автоматическая сегментация отдельных тканей, в том числе фиброзной, позволяет более точно оценить степень выраженности и тяжести фиброза, что необходимо для стратификации риска и планирования лечения. **Заключение.** Применение глубокого обучения в анализе визуализационных исследований сердца имеет огромный потенциал для улучшения ранней диагностики и ведения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Нейросетевые модели на основе глубокого обучения могут быть использованы как скрининговый метод для автоматизированной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: кардиология, глубокое обучение, МРТ, компьютерная томография, эхокардиография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Зенин О.К., e-mail: zen.olegz@gmail.com
Для цитирования. Сергиенко А.А., Позднячкина О.Ю., Косов В.А., Данькова У.А., Тухов А.И., Зенин О.К. Применение нейросетевых методов для анализа визуализационных исследований сердца: краткий обзор литературы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):141–146. doi: 10.18699/SSMJ20250511

Application of artificial intelligence for cardiac imaging studies: a brief literature review

A.A. Sergienko[1], O.Yu. Pozdnyachkina[1], V.A. Kosov[1], U.A. Dankova[1], A.I. Tukhov[2], O.K. Zenin[1]

[1] *Penza State University*
440026, Penza, Krasnaya st., 40

[2] *Kirov Military Medical Academy of Ministry of Defense of Russia*
194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev st., 6G

Abstract

Cardiovascular diseases remain the leading cause of disability and mortality. The WHO considers them the main cause of death worldwide. In recent years, artificial intelligence and neural networks have been rapidly developing and are successfully applied in cardiology. Deep learning has become a key tool in the diagnosis of cardiovascular diseases, allowing the identification of complex patterns and relationships in data, automating the segmentation of regions of interest. Deep learning methods contribute to accurate diagnosis using echocardiography, magnetic resonance imaging (MRI), and computed tomography (CT), which can alter the natural course of the disease and reduce healthcare costs. The aim of this work is to review the application of artificial intelligence, particularly deep learning, in cardiac imaging studies (CT, cardiac MRI, echocardiography). **Material and methods.** The material for the review consisted of 35 articles published between 2013 and 2024. The search was carried out using the search query "deep learning AND (cardiac imaging OR CT OR cardiac MRI OR echocardiography)" in the international databases Scopus, PubMed, and Web of Science. **Results.** One of the main limiting factors for the application of imaging studies with subsequent neural network analysis is segmentation, which requires a clear definition of the tissue region of interest. The manual approach to segmentation has drawbacks, such as labor intensity and significant variability between researchers. To overcome these limitations, deep learning models have been developed to automate the segmentation process. It involves training various neural network architectures on image datasets, which allows for automatic segmentation with high accuracy and analysis of myocardial status. Cardiac MRI provides valuable information about the state of the myocardium, including anatomy, heart chamber volumes, the presence of fibrosis and inflammation. Automatic segmentation of individual tissues, such as fibrous tissue, allows for a more accurate assessment of the extent and severity of fibrosis, which is necessary for risk stratification and treatment planning. **Conclusions.** The application of deep learning in the analysis of cardiac imaging studies has enormous potential for improving the early diagnosis and management of cardiovascular diseases. Deep learning-based neural network models can be used as a screening method for the automated diagnosis of cardiovascular diseases.

Key words: cardiology, deep learning, magnetic resonance imaging, computed tomography, echocardiography.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Zenin O.K., e-mail: zen.olegz@gmail.com
Citation. Sergienko A.A., Pozdnyachkina O.Yu., Kosov V.A., Dankova U.A., TukhovA.I., Zenin O.K. Application of artificial intelligence for cardiac imaging studies: a brief literature review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):141–146. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250511

Введение

Сердечно-сосудистая патология остается ведущей причиной инвалидизации и смертности населения [1, 2]. ВОЗ считает сердечно-сосудистые заболевания основной причиной смерти во всем мире. Высокая частота встречаемости и особая тяжесть этих заболеваний требует разработки новых и улучшения существующих подходов к диагностике. В последние несколько лет стремительно развиваются искусственный интеллект и нейронные сети, которые успешно применяются в кардиологии [3, 4]. В последние годы глубокое обучение (deep learning) (ГО) стало ключевым инструментом в различных областях науки и техники, включая кардиологию, где оно способствует значительным достижениям в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний [5]. ГО представляет собой одну из наиболее передовых технологий в области искусственного интеллекта. Оно основано на использовании нейронных сетей, которые имитируют работу человеческого мозга, позволяя компьютерам обучаться и принимать решения на основе анализа больших объемов данных. Основной принцип ГО заключается в создании многослойных нейронных сетей, где каждый слой обрабатывает информацию и передает ее следующему. Эти сети способны выявлять сложные закономерности и зависимости в данных, что делает их особенно полезными для задач, требующих высокой точности и адаптивности, таких как распознавание изображений, обработка естественного языка и диагностика заболеваний.

Методы ГО позволяют выявлять детализированные фенотипические профили ткани миокарда, что способствует точной диагностике с

использованием эхокардиографии, МРТ, компьютерной томографии (КТ). Применение таких технологий может способствовать созданию системы помощи в принятии решений, быстрой диагностике и началу лечения и тем самым изменить естественное течение болезни. Это крайне важно не только для определения прогноза заболевания и улучшения качества их жизни, но и для снижения затрат системы здравоохранения на госпитализацию [6]. Вычислительные методы могут быть использованы как для диагностики заболеваний миокарда, так и для мониторинга их прогрессирования или регрессии. Выявление признаков, изменяющихся в зависимости от тяжести заболевания, позволяет проводить точный мониторинг и индивидуализированное лечение в соответствии с реакцией пациента на проводимое лечение [7].

Цель работы – определить потенциал применения искусственного интеллекта, в частности ГО, в визуализационных исследованиях сердца (КТ, МРТ сердца, эхокардиография).

Материал и методы

Материалом для обзора явились 35 статей, опубликованных в период с 2013 по 2024 г. Поиск осуществлялся с использованием поискового запроса «deep learning AND (cardiac imaging OR CT OR cardiac MRI OR echocardiography)» в международных базах данных Scopus, PubMed и Web of Science.

Результаты и их обсуждение

Один из главных лимитирующих факторов для применения визуализационных исследований с последующим нейросетевым анализом – это сегментация, так как анализ требует четкого определения интересующего участка ткани. Ручной подход к сегментации имеет несколько весомых недостатков, к которым относятся трудоемкость, зависимость от исследователя/оператора, что неизбежно приводит к значительной вариабельности между различными исследователями, а также между разными изображениями, анализируемыми одним исследователем, что снижает точность и воспроизводимость сегментации [8–10]. Таким образом, ручной подход к сегментации не является эффективным методом. Для преодоления этих ограничений были разработаны модели ГО для автоматизации процесса сегментации.

ГО включает в себя обучение различных архитектур нейронных сетей, обычно глубоких сверточных нейронных сетей, на наборах данных изображений. В контексте сегментации миокарда эти сети обучаются на вручную сегментированных изображениях, например, КТ сердца [11–13]. КТ является предпочтительным методом для скрининговых исследований населения на наличие основных заболеваний миокарда, прежде всего из-за своей низкой стоимости, широкой доступности и короткой продолжительности. Разработаны различные модели ГО сегментации миокарда левого желудочка по данным КТ. Эти модели обучены распознавать паттерны и структуры миокарда, что позволяет им выполнять автоматическую сегментацию с высокой точностью и анализировать состояние миокарда и обеспечивает применимость в различных клинических сценариях [14, 15].

Изображения, полученные с помощью МРТ сердца, широко используются при разработке алгоритмов автоматической сегментации. МРТ сердца позволяет получить ценную информацию об анатомии и объемах камер сердца, наличии интерстициального фиброза, инфильтрации веществ, отека, воспаления, а также рубцевания миокарда [16, 17]. Сегментация камер сердца с помощью МРТ дает возможность оценить глобальную функцию сердца и провести комплексную оценку его работы путем анализа объема, движения и фракции выброса камер сердца [18–20]. Способность метода оценивать региональную функцию позволяет выявить конкретные участки миокарда, которые могут быть поражены, что расширяет диагностические возможности МРТ [20–22]. Помимо определения границ всего миокарда, также может проводиться автоматическая сегментация отдельных тканей, в том числе фиброзной. Выявление наличия и сегментация фиброзной ткани миокарда представляют особый интерес, поскольку специфические паттерны фиброза связаны с кардиомиопатиями, аритмиями и ишемией миокарда [23, 24]. Точная сегментация позволяет оценить степень выраженности и тяжести фиброза, что необходимо для стратификации риска, планирования лечения и мониторинга прогрессирования или регресса заболевания [25, 26].

Благодаря анализу интерстициального фиброза можно получить информацию об этиологии заболеваний миокарда. Использование ГО значительно повышает точность и эффективность количественной оценки интерстициального фиброза миокарда. В исследовании с участием 41 505 участников UK Biobank исследователи использовали модель машинного обучения для измерения исходных значений Т1 миокарда [27]. Показатель Т1 (myocardial native T1) представляет собой параметр, измеряемый с помощью МРТ без использования контрастного вещества, который отражает время продольной релаксации ткани миокарда

и используется для количественной оценки его характеристик [28]. ГО позволило не только облегчить обработку больших объемов данных, но и улучшить выявление незначительных изменений, которые могут указывать на различную степень фиброза. Более высокие исходные значения Т1 также были связаны с повышенным риском фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности и смертности от всех причин [29].

Другая нейросетевая модель, применяющая ГО на данных UK Biobank, позволила обеспечить сегментацию камер сердца и полностью автоматизированный алгоритм для количественной оценки функции левого и правого желудочков примерно по 20 000 МРТ-изображениям [30]. При изучении на основе данных UK Biobank трабекул левого желудочка и их связи с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая гипертонию, высокий индекс массы тела и низкую степень физической активности, установлено, что данные факторы способствуют увеличению трабекулярной массы [31, 32]. Модели, использующие автоматическую сегментацию на снимках МРТ сердца, улучшают сегментацию трабекулярного миокарда, обеспечивая стандартизацию и воспроизводимость измерений. Автоматизированные методы также способны выявлять незначительные изменения, что делает их бесценными для мониторинга пациентов с течением времени [31].

В анализе данных эхокардиографии применение ГО может повысить объективность и диагностическую точность метода [33]. Разработаны нейросетевые модели, позволяющие идентифицировать структуры сердца, оценивать сократительную функцию сердца и прогнозировать фенотипы на основе эхокардиографических исследований. Кроме того, модели ГО могут точно идентифицировать наличие электродов кардиостимулятора, увеличение левого предсердия, гипертрофию левого желудочка, гипертрофическую кардиомиопатию, дилатационную кардиомиопатию и перенесенный инфаркт миокарда [34, 35].

Заключение

Применение ГО в анализе визуализационных исследований сердца имеет огромный потенциал в кардиологии для улучшения ранней диагностики и ведения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В рамках данного обзора показана применимость нейросетевых моделей в анализе изображений, в том числе сегментации и характеристики ткани. Способность алгоритмов ГО к переобучению способствует дальнейшему совершенствованию моделей, повышая их точность и надежность. Нейросетевые модели на основе ГО могут быть использованы как скрининговый метод для автоматизированной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Список литературы / References

1. Myers L., Mendis S. Cardiovascular disease research output in WHO priority areas between 2002 and 2011. *J. Epidemiol. Glob. Health*. 2013;4(1):23–28. doi: 10.1016/j.jegh.2013.09.007

2. Wong N.D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat. Rev. Cardiol*. 2014;11(5):276–289. doi: 10.1038/nrcardio.2014.26

3. Alqezweeni M.M., Gorbachenko V.I., Zenin O.K., Gribkov D.N., Potapov V.V., Miltykh I. Early diagnoses of chronic heart failure using neural network classifier of tensiometric blood test results. *In: 2022 International Conference on Data Science and Intelligent Computing (ICDSIC)*. IEEE, 2022. P. 181–185. doi: 10.1109/ICDSIC56987.2022.10076007

4. Alqezweeni M.M., Gribkov D.N., Gorbachenko V.I., Potapov V.V., Miltykh I., Zenin O. Machine learning approach to the classification of tensiometric blood test results for chronic heart failure diagnosis. *In: Frontiers in Artificial Intelligence and Applications*. IOS Press, 2024. P. 299–305. doi: 10.3233/FAIA240165

5. Athanasiou L., Nezami F.R., Edelman E.R. Computational Cardiology. *IEEE J. Biomed. Health Inform*. 2019;23(1):4–11. doi: 10.1109/JBHI.2018.2877044

6. Tsigkas G., Apostolos A., Aznaouridis K., Despotopoulos S., Chrysohoou C., Naka K.K., Davlouros P. Real-world implementation of guidelines for heart failure management: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J. Cardiol*. 2022;66:72–79. doi: 10.1016/j.hjc.2022.04.006

7. Chen Y., Zhang N., Gao Y., Zhou Z., Gao X., Liu J., Gao Z., Zhang H., Wen Z., Xu L. A coronary CT angiography-derived myocardial radiomics model for predicting adverse outcomes in chronic myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2024;411:132265. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132265

8. Guo Y., Bi L., Zhu Z., Feng D.D., Zhang R., Wang Q., Kim J. Automatic left ventricular cavity segmentation via deep spatial sequential network in 4D computed tomography. *Comput. Med. Imaging. Graph*. 2021;91:101952. doi: 10.1016/j.compmedimag.2021.101952

9. Peng P., Lekadir K., Gooya A., Shao L., Petersen S.E., Frangi A.F. A review of heart chamber segmentation for structural and functional analysis using cardiac magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med*. 2016;29(2):155–195. doi: 10.1007/s10334-015-0521-4

10. Yepes-Calderon F., McComb J.G. Eliminating the need for manual segmentation to determine size and

volume from MRI. A proof of concept on segmenting the lateral ventricles. *PLoS One*. 2023;18(5):e0285414. doi: 10.1371/journal.pone.0285414

11. Li M., Zeng D., Xie Q., Xu R., Wang Y., Ma D., Shi Y., Xu X., Huang M., Fei H. A deep learning approach with temporal consistency for automatic myocardial segmentation of quantitative myocardial contrast echocardiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021;37(6):1967–1978. doi: 10.1007/s10554-021-02181-8

12. Jun Guo B., He X., Lei Y., Harms J., Wang T., Curran W.J., Liu T., Jiang Zhang L., Yang X. Automated left ventricular myocardium segmentation using 3D deeply supervised attention U-net for coronary computed tomography angiography; CT myocardium segmentation. *Med. Phys*. 2020;47(4):1775–1785. doi: 10.1002/mp.14066

13. Chen C., Qin C., Qiu H., Tarroni G., Duan J., Bai W., Rueckert D. Deep learning for cardiac image segmentation: a review. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020;7:25. doi: 10.3389/fcvm.2020.00025

14. Antonopoulos A., Tsampras T., Kalykakis G., Karamanidou T., Stavropoulos T.G., Stavropoulos C. Automatic segmentation of the left ventricular myocardium in cardiac CT Scans using AI. *In: 2024 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. Athens, 2024. P. 1–4. doi: 10.1109/ISBI56570.2024.10635185

15. Shoaib M.A., Lai K.W., Chuah J.H., Hum Y.C., Ali R., Dhanalakshmi S., Wang H., Wu X. Comparative studies of deep learning segmentation models for left ventricle segmentation. *Front. Public Health*. 2022;10:981019. doi: 10.3389/fpubh.2022.981019

16. Karamitsos T.D., Arvanitaki A., Karvounis H., Neubauer S., Ferreira V.M. Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(5):1221–1234. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.06.030

17. Lewis A.J.M., Burrage M.K., Ferreira V.M. Cardiovascular magnetic resonance imaging for inflammatory heart diseases. *Cardiovasc. Diagn. Ther*. 2020;10(3):598–609. doi: 10.21037/cdt.2019.12.09

18. Sun X., Cheng L.H., Plein S., Garg P., van der Geest R.J. Deep learning based automated left ventricle segmentation and flow quantification in 4D flow cardiac MRI. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2024;26(1):100003. doi: 10.1016/j.jocmr.2023.100003

19. Budai A., Suhai F.I., Csorba K., Toth A., Szabo L., Vago H., Merkely B. Fully automatic segmentation of right and left ventricle on short-axis cardiac MRI images. *Comput. Med. Imaging. Graph*. 2020;85:101786. doi: 10.1016/j.compmedimag.2020.101786

20. Shaaf Z.F., Jamil M.M.A., Ambar R., Alattab A.A., Yahya A.A., Asiri Y. Automatic left ventricle segmentation from short-axis cardiac MRI images based on fully convolutional neural network. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):414. doi: 10.3390/diagnostics12020414

21. Chartsias A., Papanastasiou G., Wang C., Semple S., Newby D.E., Dharmakumar R., Tsaftaris S.A. Disentangle, align and fuse for multimodal and semi-supervised image segmentation. *IEEE Trans. Med. Imaging*. 2021;40(3):781–792. doi: 10.1109/TMI.2020.3036584

22. Chartsias A., Papanastasiou G., Wang C., Stirrat C., Semple S., Newby D., Dharmakumar R., Tsaftaris S.A. Multimodal cardiac segmentation using disentangled representation learning. *In: Statistical Atlases and Computational Models of the Heart. Multi-Sequence CMR Segmentation, CRT-EPiggy and LV Full Quantification Challenges*. Springer International Publishing, 2020. P. 128–137. doi: 10.1007/978-3-030-39074-7_14

23. Nakamori S., Amyar A., Fahmy A.S., Ngo L.H., Ishida M., Nakamura S., Omori T, Moriwaki K., Fujimoto N., Imanaka-Yoshida K., … Nezafat R. Cardiovascular magnetic resonance radiomics to identify components of the extracellular matrix in dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2024;150(1):7–18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067107

24. Qin L., Chen C., Gu S., Zhou M., Xu Z., Ge Y., Yan F., Yang W. A radiomic approach to predict myocardial fibrosis on coronary CT angiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol*. 2021;337:113–118. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.04.060

25. Wu Z.H., Sun L.P., Liu Y.L., Dong D.D., Tong L., Deng D.D., He Y., Wang H., Sun Y.B., Dong J.Z., Xia L. Fully automatic scar segmentation for late gadolinium enhancement MRI images in left ventricle with myocardial infarction. *Curr. Med. Sci*. 2021;41(2):398–404. doi: 10.1007/s11596-021-2360-z

26. Zabihollahy F., Rajan S., Ukwatta E. Machine learning-based segmentation of left ventricular myocardial fibrosis from magnetic resonance imaging. *Curr. Cardiol. Rep*. 2020;22(8):65. doi: 10.1007/s11886-020-01321-1

27. Nauffal V., Di Achille P., Klarqvist M.D.R., Cunningham J.W., Hill M.C., Pirruccello J.P., Weng L.C., Morrill V.N., Choi S.H., Khurshid S., … Lubitz S.A. Genetics of myocardial interstitial fibrosis in the human heart and association with disease. *Nat. Genet*. 2023;55(5):777–786. doi: 10.1038/s41588-023-01371-5

28. Treiber J., Hausmann C.S., Wolter J.S., Fischer-Rasokat U., Kriechbaum S.D., Hamm C.W., Nagel E., Puntmann V.O., Rolf A. Native T1 is predictive of cardiovascular death/heart failure events and all-cause mortality irrespective of the patient's volume status. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;10:1091334. doi: 10.3389/fcvm.2023.1091334

29. Raisi-Estabragh Z., McCracken C., Hann E., Condurache D.G., Harvey N.C., Munroe P.B., Ferreira V.M., Neubauer S., Piechnik S.K., Petersen S.E. Incident clinical and mortality associations of myocardial native T1 in the UK Biobank. *JACC Cardio-*

vasc. Imaging. 2023;16(4):450–460. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.06.011

30. Raisi-Estabragh Z., Harvey N.C., Neubauer S., Petersen S.E. Cardiovascular magnetic resonance imaging in the UK Biobank: a major international health research resource. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2021;22(3):251–258. doi: 10.1093/ehjci/jeaa297

31. Aung N., Bartoli A., Rauseo E., Cortaredona S., Sanghvi M.M., Fournel J., Ghattas B., Khanji M.Y., Petersen S.E., Jacquier A. Left ventricular trabeculations at cardiac mri: reference ranges and association with cardiovascular risk factors in UK Biobank. *Radiology*. 2024;311(1):e232455. doi: 10.1148/radiol.232455

32. Woodbridge S.P., Aung N., Paiva J.M., Sanghvi M.M., Zemrak F., Fung K., Petersen S.E. Physical activity and left ventricular trabeculation in the UK Biobank community-based cohort study. *Heart*. 2019;105(13):990–998. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314155

33. Kwan A.C., Chang E.W., Jain I., Theurer J., Tang X., Francisco N., Haddad F., Liang D., Fábián A., Ferencz A., … Ouyang D. Deep learning-derived myocardial strain. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2024;17(7):715–725. doi: 10.1016/j.jcmg.2024.01.011

34. Liu B., Chang H., Yang D., Yang F., Wang Q., Deng Y., Li L., Lv W., Zhang B., Yu L., Burkhoff D., He K. A deep learning framework assisted echocardiography with diagnosis, lesion localization, phenogrouping heterogeneous disease, and anomaly detection. *Sci. Rep*. 2023;13(1):3. doi: 10.1038/s41598-022-27211-w

35. Ghorbani A., Ouyang D., Abid A., He B., Chen J.H., Harrington R.A., Liang D.H., Ashley E.A., Zou J.Y. Deep learning interpretation of echocardiograms. *NPJ Digit. Med*. 2020;3(1):10. doi: 10.1038/s41746-019-0216-8

Сведения об авторах:

Сергиенко Анна Альбертовна, ORCID: 0009-0005-1380-8767, e-mail: anya.gurieva00@mail.ru
Позднячкина Ольга Юрьевна, ORCID: 0009-0001-2851-1836, e-mail: olapozdnyachkina@mail.ru
Косов Владимир Александрович, ORCID: 0009-0006-5003-6388, e-mail: kosov-va@mail.ru
Данькова Ульяна Алексеевна, ORCID: 0009-0008-6288-1719, e-mail: dannnkova@gmail.com
Тухов Андрей Игоревич, ORCID: 0009-0005-3433-8119, e-mail: rgss2@mail.ru
Зенин Олег Константинович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5447-1989, e-mail: zen.olegz@gmail.com

Information about the authors:

Anna A. Sergienko, ORCID: 0009-0005-1380-8767, e-mail: anya.gurieva00@mail.ru
Olga Yu. Pozdnyachkina, ORCID: 0009-0001-2851-1836, e-mail: olapozdnyachkina@mail.ru
Vladimir A. Kosov, ORCID: 0009-0006-5003-6388, e-mail: kosov-va@mail.ru
Uliana A. Dankova, ORCID: 0009-0008-6288-1719, e-mail: dannnkova@gmail.com
Andrei I. Tukhov, ORCID: 0009-0005-3433-8119, e-mail: rgss2@mail.ru
Oleg K. Zenin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5447-1989, e-mail: zen.olegz@gmail.com

Поступила в редакцию 25.04.2025
Принята к публикации 03.09.2025

Received 25.04.2025
Accepted 03.09.2025

УДК 004.85:616-089.844 DOI: 10.18699/SSMJ20250512
Обзор литературы / Review article

Artificial intelligence in aesthetic and reconstructive surgery: Clinical applications, ethical challenges, and future trends

K. Eskandar

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

Abstract

Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) are increasingly influencing aesthetic and reconstructive surgery. These technologies are transforming clinical workflows by enhancing precision, personalization, and operational efficiency across various stages of surgical care. Aim: To review the current applications, measurable benefits, and challenges of AI and ML in aesthetic and reconstructive surgery, and to explore their potential future impact on the field. **Material and methods.** This review synthesizes findings from recent studies, technological assessments, and clinical applications of AI and ML in surgical practice. Key areas examined include preoperative planning, imaging, robotic systems, intraoperative tools, and postoperative monitoring. **Results.** AI and ML have been shown to reduce surgical planning time by up to 35 % and improve breast symmetry assessment accuracy by over 90 %**.** Robotic systems and AI-powered automation enhance minimally invasive procedures and optimize intraoperative decisions. Furthermore, AI supports postoperative care through predictive modeling, complication monitoring, and real-time data interpretation. Despite these advances, challenges persist, including algorithmic bias, data privacy concerns, and the need for robust clinical validation. **Conclusions.** AI and ML are poised to significantly reshape aesthetic and reconstructive surgery. As these technologies continue to evolve, addressing ethical and regulatory challenges will be essential for their safe and effective integration into clinical practice.

Key words: artificial intelligence, machine learning, aesthetic surgery, reconstructive surgery, computer vision, algorithmic bias, robotic-assisted surgery.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author. Eskandar K., e-mail: kiroloss.eskandar@gmail.com
Citation. Eskandar K. Artificial intelligence in aesthetic and reconstructive surgery: Clinical applications, ethical challenges, and future trends. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):147–160. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250512

Искусственный интеллект и машинное обучение в эстетической и реконструктивной хирургии

К. Эскандар

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

Резюме

Искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение (МО) все активнее влияют на эстетическую и реконструктивную хирургию. Эти технологии трансформируют клинические процессы, повышая точность, персонализацию и операционную эффективность на различных этапах хирургического лечения. Цель данного обзора – проанализировать текущие области применения, количественно измеримые преимущества и существующие вызовы ИИ и МО в эстетической и реконструктивной хирургии, а также исследовать их возможное влияние на будущее в этой области. **Материал и методы.** Обзор обобщает данные современных исследований, технологических оценок и клинического опыта использования ИИ и МО в хирургической практике. Рассматриваются ключевые направления, включая предоперационное планирование, визуализацию, роботизированные системы, интраоперационные инструменты и послеоперационный мониторинг. **Результаты.** Установлено, что ИИ и МО позволяют сократить время планирования операций до 35 % и повысить точность оценки симметрии груди бо-

лее чем на 90 %. Роботизированные системы и автоматизация на базе ИИ улучшают малоинвазивные процедуры и оптимизируют интраоперационные решения. Кроме того, ИИ способствует послеоперационному уходу благодаря прогностическому моделированию, контролю осложнений и интерпретации данных в реальном времени. Несмотря на достижения, сохраняются проблемы, включая алгоритмическую предвзятость, риски для конфиденциальности данных и необходимость клинической валидации. **Заключение.** ИИ и МО готовы существенно изменить эстетическую и реконструктивную хирургию. По мере развития этих технологий крайне важно решать этические и нормативные вопросы для их безопасной и эффективной интеграции в клиническую практику.

Ключевые слова: искусственный интеллект, машинное обучение, эстетическая хирургия, реконструктивная хирургия, компьютерное зрение, алгоритмическая предвзятость, роботизированная хирургия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования. Эскандар К. Искусственный интеллект и машинное обучение в эстетической и реконструктивной хирургии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):147–160. doi:10.18699/SSMJ20250512

Introduction

Artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) have emerged as transformative forces in various medical disciplines, including aesthetic and reconstructive surgery. AI refers to the simulation of human intelligence processes by computer systems, encompassing learning, reasoning, and self-correction [1]. ML, a subset of AI, involves algorithms that enable systems to learn from data, identify patterns, and make decisions with minimal human intervention. In the context of surgery, these technologies are being harnessed to enhance diagnostic accuracy, optimize surgical planning, and improve postoperative evaluations [2].

In aesthetic and reconstructive surgery, AI and ML applications are particularly promising. For instance, computer vision – a field of AI that trains machines to interpret and process visual information – has been utilized to analyze facial features, assisting surgeons in planning procedures with greater precision [3]. Large language models, another AI advancement, are being explored for patient counseling, providing detailed explanations of surgical procedures and potential outcomes. These tools aim to address the subjective nature of aesthetic assessments by introducing objective measures, thereby standardizing evaluations and enhancing patient satisfaction [4].

Moreover, AI-driven predictive models are being developed to forecast surgical outcomes, allowing for personalized treatment plans. By analyzing vast datasets of patient information, these models can predict potential complications and suggest optimal surgical approaches tailored to individual patient profiles [5]. This personalized approach not only improves surgical precision but also enhances patient safety and satisfaction.

Despite these advancements, the integration of AI and ML into clinical practice faces challenges, including algorithmic bias, ethical considerations, and the need for rigorous validation. Addressing these issues is crucial to fully realize the potential of AI and ML in transforming aesthetic and reconstructive surgery [6].

Material and methods

This literature review follows a systematic approach in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The methodology is structured into four main phases: literature search strategy, study selection, data extraction, and quality assessment.

Literature search strategy

A comprehensive search was conducted across multiple electronic databases, including PubMed, Google Scholar, Scopus, and Web of Science. The search strategy employed Boolean operators (AND, OR) to combine relevant Medical Subject Headings (MeSH) terms and keywords, ensuring a broad yet targeted scope. The search covered literature published between January 2015 and April 2025. Primary search terms included: “artificial intelligence”, “machine learning”, “aesthetic surgery”, “reconstructive surgery”, “surgical innovation”, “AI-driven imaging”, “robotic-assisted surgery”, “predictive analytics in surgery”. Additionally, reference lists of selected articles were screened to identify further relevant studies.

Study selection

The selection process was conducted in two stages: screening phase – titles and abstracts of the retrieved articles were independently screened by two reviewers to exclude irrelevant or duplicate

studies, eligibility phase – the full texts of potentially eligible articles were reviewed based on predefined inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria: peer-reviewed journal articles published in English; studies specifically investigating AI and ML applications in aesthetic and reconstructive surgery; articles discussing AI-driven imaging, robotic-assisted surgery, predictive modeling, and postoperative monitoring; clinical studies, systematic reviews, meta-analyses, and relevant conference proceedings. Exclusion criteria: non-English articles; studies focusing on general surgery or unrelated medical specialties; editorials, opinion articles, or studies lacking quantitative outcome measures or methodological rigor; articles that did not meet the methodological quality threshold. Following this process, 171 articles were retrieved. Of these, 96 studies were selected based on relevance to aesthetic and reconstructive applications and methodological quality.

Data extraction and synthesis

Data from the selected studies were extracted using a structured data collection form. The following information was recorded for each study: study title, authors, and publication year; study design and methodology; AI/ML application in aesthetic or reconstructive surgery; key findings and contributions to the field; limitations and potential biases. Findings were synthesized thematically to categorize AI applications into distinct domains such as preoperative planning, intraoperative guidance, postoperative monitoring, and ethical considerations.

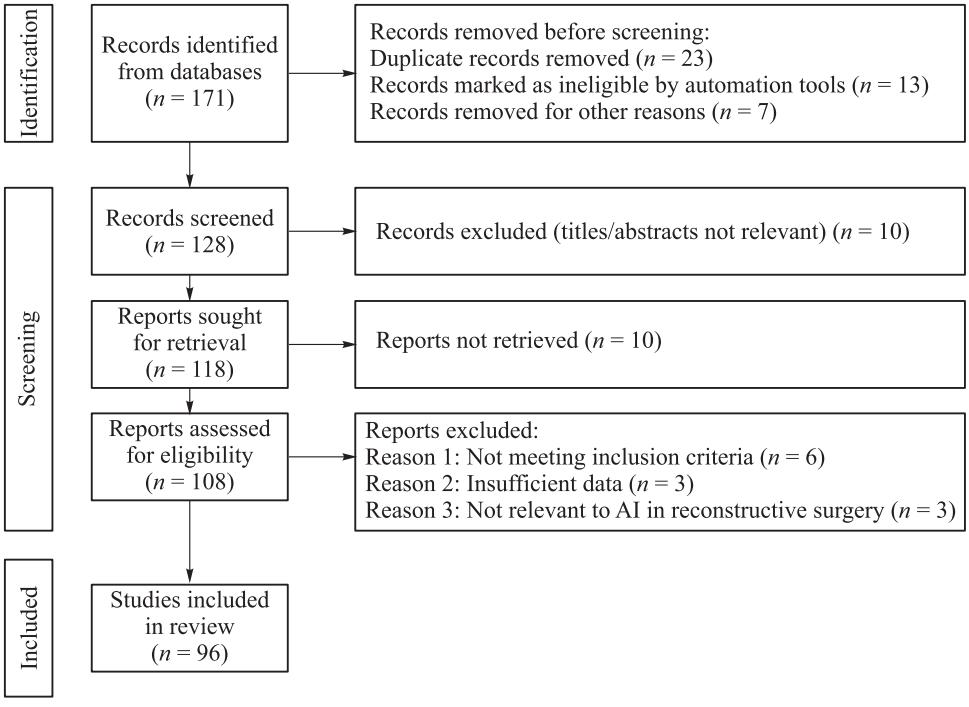
Quality assessment

The methodological quality of the included studies was assessed using the Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) for systematic reviews. Criteria included: research design appropriateness; data collection and analysis methods; sample size adequacy; reproducibility and generalizability of findings. Studies scoring low on methodological rigor were carefully evaluated for bias and their influence on the overall conclusions.

A single PRISMA flow diagram summarizes the selection process, including records identified, screened, excluded, and the rationale for inclusion in the final synthesis (Figure).

AI for preoperative planning and patient assessment

AI has become an integral component in the preoperative planning and patient assessment phases of aesthetic and reconstructive surgery. By leveraging advanced algorithms and machine learning models, AI enhances facial analysis, body contouring,



PRISMA flow diagram
Диаграмма процесса отбора исследований PRISMA

outcome prediction, and surgical planning, improving precision and patient satisfaction [7] (Table 1). In facial analysis, AI-powered tools have transformed how surgeons assess and plan procedures. Machine learning algorithms process high-resolution images to evaluate facial symmetry, skin texture, and anatomical structures, enabling simulation of postoperative outcomes [8]. For example, AI-driven 3D imaging systems generate visual predictions to help set realistic expectations and guide consultations [9, 10]. Similarly, in body contouring, AI models assess patient data and anatomical parameters to suggest customized procedures like liposuction or abdominoplasty [10]. These tools support data-driven decision-making and simulate expected results, helping patients understand outcomes and minimize risks [11].

Predictive algorithms also analyze patient demographics, surgical history, and procedural factors to estimate complication risks and optimize techniques [12]. In breast augmentation, for example, AI can predict capsular contracture likelihood based on implant type and surgical variables, aiding surgeons in tailoring safer approaches [13]. AI-based tools enhance personalized treatment planning by aligning procedures with individual anatomy and aesthetic goals. In rhinoplasty, AI evaluates nasal and facial proportions to suggest changes for natural symmetry [7]. In reconstructive surgery, it supports flap design by analyzing tissue availability and vascularity. Personalized planning improves precision and safety [14]. Moreover, AI-driven virtual assistants using natural language processing now assist in consultations by accurately answering patient questions, improving efficiency and allowing surgeons to focus on complex care decisions [2, 15].

AI-driven imaging and simulation

AI has significantly advanced imaging and simulation techniques in aesthetic and reconstructive surgery, enhancing preoperative planning and customized visualization of outcomes (Table 2). The integration of AI with modalities such as three-dimensional (3D) modeling, augmented reality (AR), and virtual reality (VR) has increased procedural precision and personalization [16]. AI-driven 3D modeling processes patient-specific imaging data to generate detailed anatomical reconstructions, helping surgeons plan complex interventions with greater accuracy [17]. In cases like conjoined twin separation, VR simulations have enabled preoperative rehearsals, reducing intraoperative risks and improving coordination [18]. AI-powered AR/VR surgical simulations provide immersive, risk-free training environments. These tools help enhance surgical skills, build confidence, and offer real-time guidance. For example, the da Vinci Research Kit (dVRK) was used to develop a system combining AI and AR, improving surgical education and decision-making during robotic procedures [19, 20]. Simulation-assisted planning has been shown to reduce operative time by 18 % in facial reconstructive cases [20].

Outcome visualization tools use AI to predict postoperative appearances by analyzing individual patient data, particularly in procedures like

Table 1. *Summary of key AI and ML applications in preoperative assessment and planning, highlighting the tools used, clinical benefits, and specific use cases*

Таблица 1. *Обзор основных применений ИИ и МО в предоперационной оценке и планировании с указанием используемых инструментов, клинических преимуществ и конкретных вариантов использования.*

Application area	AI/ML tool or approach	Clinical outcome	Example or study context
Facial analysis and planning	ML-based 3D imaging, computer vision	Improved symmetry analysis and preoperative visualization	Rhinoplasty: AI assesses nasal structure for balanced reshaping [7]
Body contouring	Predictive analytics, personalized modeling	Tailored surgical plans, better aesthetic outcomes	Liposuction: AI predicts tissue response to different techniques [10]
Outcome prediction	Predictive algorithms	Risk stratification and complication forecasting	Breast augmentation: AI predicts capsular contracture risks [13]
Personalized planning	Patient-specific data modeling	Enhanced surgical precision and patient-specific customization	Reconstructive surgery: AI selects flap sites based on vascular analysis [14]
Preoperative consultation	NLP-driven virtual assistants	Streamlined consultations, accurate patient Q&A	AI chatbot answers FAQ with high accuracy, improving workflow [15]

Table 2. *Summary of AI-driven imaging and simulation tools used in aesthetic and reconstructive surgery, detailing the functionality, clinical use cases, and measurable outcomes where available*

Таблица 2. *Обзор инструментов визуализации и моделирования на основе искусственного интеллекта, используемых в эстетической и реконструктивной хирургии, с подробным описанием функциональности, клинических случаев использования и измеримых результатов (где это возможно)*

Tool / Technology	AI functionality	Application area	Clinical impact
3D modeling software	Anatomical reconstruction using patient imaging and ML algorithms	Facial reconstruction, flap design	Enhanced visualization and planning accuracy [17]
Virtual reality (VR)	Surgical rehearsal in patient-specific 3D environments	Complex surgeries (e.g., conjoined twins)	Reduced intraoperative risks through pre-surgical rehearsal [18]
Augmented reality (AR)	Real-time overlay of anatomical and procedural data	Robotic-assisted and intraoperative navigation	Improved surgical precision and feedback [19, 20]
Simulation-assisted planning	Interactive simulation with AI-generated feedback	Facial reconstructive surgery	Reduced operative time by 18% (insert correct reference)
Outcome visualization systems	Predictive modeling of postoperative appearance	Rhinoplasty, breast augmentation, body contouring	Improved patient understanding and satisfaction [21, 22]
AI-based performance assessment	Skill evaluation via ML-based analysis in simulations	Surgical training and education	Personalized feedback; improved training outcomes [24, 25]
Predictive analytics platforms	Data-driven planning based on prior patient outcomes	Plastic surgery, aesthetic design	Customized plans aligned to patient-specific features [3, 23]

rhinoplasty, where visualizing results is critical [21, 22]. This enables patients to form realistic expectations and participate more actively in decision-making. In addition to visual planning, AI contributes to personalized surgical design by analyzing large datasets to match patient-specific goals and features. For instance, in plastic surgery, algorithms generate visual representations of desired body changes based on individual measurements and inputs [3, 23]. Surgical simulation systems enhanced by AI also support performance evaluation and training. Machine learning models assess surgeon technique in virtual environments and deliver objective, personalized feedback [24, 25]. These tools elevate training standards and help ensure clinical proficiency, contributing to improved patient safety and outcomes.

Machine learning in reconstructive surgery

ML has emerged as a transformative tool in reconstructive surgery, offering innovative solutions to challenges in trauma, burn, and cancer reconstruction (Table 3). By analyzing vast datasets and identifying complex patterns, ML enhances clinical decision-making, improves surgical precision, and optimizes patient outcomes [26]. Its integration into microsurgery, flap selection, and postoperative care has led to more personalized treatment plans and better monitoring protocols [27].

In trauma reconstruction, ML algorithms have been developed to predict complications by analyzing variables such as demographics, injury type, imaging data, and treatment protocols. These predictive models enable surgeons to stratify risk and tailor surgical strategies accordingly [28]. For example, in facial trauma, ML can process 3D CT scans to identify fractures and recommend interventions with greater accuracy, particularly in complex cases like comminuted fractures [29]. ML-based systems also support postoperative assessments by analyzing wound images and biometric data to detect early signs of complications such as infection or necrosis [30]. In one clinical study, ML-based wound monitoring reduced necrosis-related complications by 30 %, highlighting its potential to enhance outcomes.

Burn care has similarly benefited from ML innovations. Accurate classification of burn depth and extent is critical for treatment decisions, and ML models – particularly convolutional neural networks (CNNs) – have demonstrated diagnostic performance on par with expert clinicians [31]. These tools analyze thermal imaging and wound photos to differentiate

Table 3. *Overview of ML applications in reconstructive surgery, organized by surgical context, tool type, clinical outcomes, and representative examples from the literature*

Таблица 3. *Обзор применения машинного обучения в реконструктивной хирургии, организованный по хирургическому контексту, типу инструмента, клиническим результатам и репрезентативным примерам из литературы*

Surgical indication	ML tool or application	Clinical impact	Example or study context
Trauma reconstruction	Risk stratification using patient data and imaging	Personalized surgical strategies; improved fracture analysis	3D CT scan processing for facial trauma [28, 29]
Post-trauma monitoring	Wound image and biometric analysis	Early detection of infection and necrosis	ML-based wound monitoring reduced necrosis complications by 30% [30]
Burn assessment	CNNs analyzing wound/thermal images	Accurate burn classification; faster decision-making	Deep vs. superficial burn prediction [31, 32]
Burn surgery planning	Donor-recipient site matching based on patient-specific factors	Optimized grafting, reduced complications	Burn graft optimization [33]
Cancer reconstruction (e.g., breast)	Predictive modeling for donor site morbidity	Preventive planning for complications such as hernia or infection	DIEP flap complication prediction [34, 35]
Aesthetic outcome simulation	AI-driven imaging and postoperative comparison	Improved aesthetic results and patient satisfaction	Breast symmetry simulation [36]
Flap selection	Preoperative imaging + ML for vascular mapping	Reduced flap failure; more efficient planning	Blood flow-based flap selection [37, 38]
Intraoperative monitoring	Real-time perfusion tracking via spectroscopy + ML	Timely intervention to prevent flap compromise	Near-infrared spectroscopy-guided decisions [39]
Postoperative flap surveillance	Wearable sensor data analysis with anomaly detection	Real-time alerts for vascular compromise; improved flap salvage rates	ML distinguishes normal vs. compromised flaps [40–42]
Microsurgical training	Video-based performance analysis and feedback	Enhanced technical skill assessment and training outcomes	Suture quality evaluation [43]
VR simulation in microsurgery	AI-powered VR with personalized feedback	Accelerated training, higher proficiency	VR microsurgery practice environments [44, 45]

between superficial and deep burns, facilitating timely debridement or grafting [32]. Moreover, ML aids in donor-recipient site matching by assessing wound characteristics and patient-specific variables, improving graft success rates and accelerating healing [33].

In cancer reconstruction, ML applications are particularly valuable in post-mastectomy breast reconstruction. Abdominally based free flaps, such as the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap, carry risks of donor site morbidity including hernia and infection. ML algorithms trained on large datasets can evaluate patient anatomy, comorbidities, and procedural factors to predict the likelihood of such complications, aiding in surgical planning [34, 35]. Furthermore, ML has been used to assess and predict aesthetic outcomes. AI-driven imaging tools simulate breast contour and symmetry, allowing for alignment of surgical outcomes with patient expectations [36].

Flap selection and microsurgical planning have also improved with ML integration. Free flap surgeries require careful planning to ensure donor site viability and vascular integrity. ML algorithms analyze imaging data, tissue quality, and vascular anatomy to assist surgeons in selecting the optimal flap and predicting perfusion outcomes [37, 38]. Intraoperatively, real-time ML tools using near-infrared spectroscopy monitor perfusion dynamics, minimizing the risk of flap failure and enhancing intraoperative decision-making [39].

Postoperative monitoring of free flaps is another domain where ML is increasingly utilized. Traditional tools like Doppler ultrasound are resource-intensive and depend on clinical experience. Automated ML systems can process data from wearable sensors

to detect perfusion abnormalities or temperature fluctuations, generating real-time alerts that allow for timely interventions and flap salvage [40, 41]. Recent models have demonstrated high accuracy in distinguishing between normal and compromised flap circulation, reinforcing their clinical value [42].

Finally, ML has contributed to skill development and assessment in microsurgery. Procedures such as microvascular anastomosis require exceptional precision. ML-based systems analyze surgical videos to evaluate factors like suture placement and alignment, offering objective feedback for training and performance improvement [43]. Virtual reality (VR) simulators integrated with ML create realistic scenarios where trainees can practice microsurgical techniques and receive personalized feedback, accelerating proficiency development [44, 45].

AI in minimally invasive and non-invasive aesthetic procedures

AI and ML are increasingly transforming minimally invasive and non-invasive aesthetic procedures, enhancing precision, personalization, and outcomes. In treatments such as Botox injections, dermal fillers, and laser therapies, AI-driven optimization is becoming integral to clinical practice [46]. For instance, AI algorithms can analyze patient-specific data, including skin type, facial anatomy, and previous treatment responses, to recommend personalized injection plans. This not only minimizes human error but also improves consistency and symmetry – AI-optimized Botox injection maps have been shown to improve facial symmetry scores by 22 % [47].

In laser treatments, ultrasound, and radiofrequency (RF) therapies, AI systems adjust energy parameters in real time based on tissue response, enhancing both safety and efficacy [48, 49]. ML algorithms can predict patient-specific responses, enabling personalized protocols for skin tightening and collagen remodeling. In ultrasound-based procedures, AI determines optimal energy depth; in RF therapy, it monitors impedance to ensure uniform heating [50, 51]. These innovations reduce overtreatment risks and lead to more predictable outcomes. Furthermore, AI-powered diagnostic tools are revolutionizing aesthetic assessments. Advanced imaging systems equipped with AI can evaluate skin conditions, simulate aging trajectories, and project post-treatment results, helping both clinicians and patients set realistic expectations [52]. These predictive capabilities facilitate shared decision-making and improve satisfaction. AI also tracks long-term treatment efficacy, helping refine and personalize future interventions [53].

The integration of AI also extends to robotic assistance in aesthetic treatments. Vision-guided robotic systems have been developed for skin therapies such as laser photo-rejuvenation, delivering energy uniformly across mapped surfaces using depth sensors and thermal cameras [54]. Such systems increase precision and reduce operator variability, marking a shift toward semi-autonomous aesthetic interventions [55, 56]. Moreover, AI supports personalized aesthetic planning. Recent approaches incorporate meta-learning to predict individual preferences in facial aesthetics [57]. By analyzing facial structure and personal preferences, AI assists in designing procedures – such as filler placement or Botox injection – aligned with each patient's perception of beauty. This enables bespoke outcomes that resonate more deeply with patient expectations [58].

Robotic-assisted surgery in aesthetics and reconstruction

The integration of AI into robotic-assisted surgery has significantly enhanced aesthetic and reconstructive procedures. Robotic systems equipped with AI offer improved dexterity, visualization, and control, enabling more accurate interventions [59]. In aesthetic surgery, these systems support minimally invasive techniques that reduce scarring and recovery time, especially in procedures like facelifts and body contouring. Rather than generalized benefits, studies highlight specific improvements – for example, robotic assistance ensures more precise tissue manipulation, enhancing symmetry and reducing revisions [21, 60]. In reconstructive surgery, especially post-mastectomy breast reconstruction or craniofacial repairs, AI-integrated robotic platforms assist in microsurgical tasks such as vascular anastomosis and flap dissection [61]. This precision improves surgical efficiency and outcomes. In one comparative study, robotic-assisted DIEP flap surgery reduced ischemia time by 15 minutes, significantly lowering the risk of flap failure [61]. Additionally, AI algorithms guide preoperative planning by analyzing patient data to predict anatomical challenges and personalize surgical approaches [62, 63].

These systems yield multiple benefits – shorter operative times, smaller incisions, reduced infection risk, and quicker recovery – all of which contribute to improved patient experiences [64]. Enhanced visualization allows for confident navigation of complex anatomy, especially when restoring both form and function in reconstructive contexts [65, 66]. Moreover, the combination of robotics and AI advances the field of personalized surgery. ML algorithms process patient-specific variables to optimize technique selection and predict outcomes,

leading to more precise, tailored interventions [67]. This data-informed customization reinforces the move toward safer, more efficient, and individualized surgical care [68].

Postoperative monitoring and complication management

AI has become increasingly integral in postoperative monitoring and complication management, offering innovative solutions to track healing, detect complications, and monitor implants. By leveraging predictive analytics, AI enhances postoperative care and outcomes, providing personalized and timely interventions [69]. In the realm of postoperative monitoring, AI systems analyze patient data to track healing processes and identify potential complications early. For instance, machine learning algorithms can process electronic health records (EHRs) to predict the likelihood of postoperative infections or other adverse events. A study by A. Callahan et al. demonstrated that deep learning methods could accurately extract implant details and reports of complications from clinical notes, achieving up to 96.3 % precision and 98.5 % recall [70]. This approach enables healthcare providers to monitor patient progress more effectively and intervene promptly when issues arise. However, despite high accuracy in some models, other studies have reported false-negative rates ranging from 11 % to 14 % for early infection detection – highlighting the importance of combining AI surveillance with clinical oversight [70, 71].

AI also plays a crucial role in monitoring surgical implants. By analyzing data from various sources, including patient records and sensor data, AI can predict the risk of implant-related complications. For example, in breast reconstruction surgeries, machine learning models have been developed to predict infection risks following implant-based procedures [71]. These models utilize algorithms such as random forests to identify predictive factors, with accuracy rates ranging from 67 % to 83 %. Key predictors include higher body mass index, older age, and postoperative radiation therapy [72]. By identifying patients at higher risk, clinicians can implement targeted preventive measures to mitigate potential complications.

Predictive analytics further enhance postoperative care by forecasting potential complications and facilitating proactive management. AI-driven models can assess a multitude of variables to predict outcomes such as surgical site infections, venous thromboembolism, or cardiac events. For instance, the MySurgeryRisk AI system utilizes EHR data to predict postoperative complications successfully, enabling healthcare providers to tailor postoperative care plans to individual patient needs [5].

In orthopedic surgery, AI has been employed to predict patient risk of postoperative complications after procedures involving the liver, pancreas, and colorectal regions. By analyzing large datasets, machine learning algorithms can identify patterns and risk factors that may not be evident through traditional analysis, thereby informing clinical decision-making and improving patient outcomes [73]. The application of AI in postoperative monitoring extends to remote patient management. AI-powered platforms can analyze data from wearable devices and mobile applications to monitor patients' recovery in real-time [74]. This continuous monitoring allows for the early detection of deviations from expected recovery patterns, enabling timely interventions without the need for frequent in-person visits. Such approaches have been particularly beneficial in plastic surgery, where remote monitoring can enhance patient engagement and satisfaction [75].

Moreover, AI contributes to the development of explainable and transparent predictive models, which are essential for clinical adoption. Recent advancements have focused on creating interfaces that provide clear explanations for AI-driven predictions, addressing concerns about the "black box" nature of some AI systems [76]. For example, Y. Ren et al. proposed an explainable AI framework designed to answer critical questions regarding postoperative complication predictions, enhancing the transparency and trustworthiness of AI applications in clinical settings [77].

Ethics and challenges of AI in aesthetic surgery

The integration of AI into aesthetic surgery introduces significant ethical considerations, particularly concerning biases in AI algorithms and the safeguarding of patient privacy and data security. Addressing these challenges is crucial to ensure equitable, safe, and effective applications of AI in this medical field [78]. AI algorithms in aesthetic surgery are susceptible to biases that can influence clinical decisions and perpetuate narrow aesthetic standards. These biases often stem from non-representative training datasets that fail to capture the diversity of patient populations [79]. For instance, if an AI system is trained predominantly on images of individuals from a specific ethnic background, it may not perform accurately for patients from other backgrounds, leading to suboptimal or inappropriate recommendations [80]. This issue is particularly pertinent in aesthetic surgery, where concepts of beauty are deeply subjective and culturally varied.

Studies have emphasized that algorithmic bias and fairness are significant ethical issues in AI models used in plastic surgery, highlighting the need for diverse and representative training datasets to mitigate these biases [78].

To address these biases, it is essential to develop AI models that are trained on diverse datasets encompassing various ethnicities, ages, and body types. Additionally, implementing fairness-aware algorithms that actively detect and correct for biases during the training process can enhance the equity of AI applications in aesthetic surgery. Algorithmic failure rates and misclassification – such as false-positive symmetry corrections or erroneous detection of facial asymmetries – can lead to inappropriate treatment plans. These failures often go unnoticed when models are trained on limited or homogeneous datasets. Ongoing monitoring and evaluation of AI systems are also necessary to identify and rectify any emergent biases, ensuring that the technology serves all patient groups effectively [81].

Patient privacy and data security are other critical ethical concerns in the use of AI for aesthetic surgery. The reliance on large datasets, often including sensitive patient information, raises questions about how this data is stored, shared, and utilized. Breaches of patient data can have severe consequences, including the potential misuse of personal information or reputational harm [82]. For instance, AI systems used for facial recognition or aesthetic analysis may require detailed images of patients, which are inherently sensitive. Ensuring that this data is protected against unauthorized access is paramount [83]. To protect patient information, stringent measures such as secure encryption, data anonymization, and regular cybersecurity audits must be implemented. Compliance with international frameworks like the General Data Protection Regulation (GDPR) is critical to ensure ethical and legal use of data in AI systems. Transparent communication with patients about how their data will be used, stored, and shared is also essential to foster trust and ensure ethical compliance [84].

Another ethical challenge is the potential for misuse of AI in aesthetic surgery, including its application for non-medical purposes. For instance, AI tools designed for facial analysis or enhancement could be misused to perpetuate unrealistic beauty ideals or support harmful social trends. This raises broader ethical questions about the societal impact of AI technologies and the responsibility of developers and clinicians to use these tools in a manner that prioritizes patient well-being and avoids reinforcing negative stereotypes [85]. Moreover, the integration of AI in aesthetic surgery requires clinicians to maintain an active role in decision-making processes. While AI can provide valuable insights and recommendations, over-reliance on these systems could undermine the importance of clinical judgment and the individualized nature of patient care [86]. Ensuring that AI serves as a supportive tool rather than a replacement for human expertise is essential for maintaining the ethical integrity of aesthetic practices.

The ethical considerations of using AI in aesthetic surgery also extend to issues of accessibility and equity. The development and implementation of advanced AI technologies often require significant financial investment, which can lead to disparities in access [87]. Patients from underprivileged backgrounds or in regions with limited healthcare resources may not benefit from these innovations, exacerbating existing inequities in healthcare. Addressing these disparities requires policymakers and stakeholders to prioritize equitable access and consider affordability when deploying AI solutions in aesthetic surgery [88].

Future directions and innovations

The integration of AI into aesthetic and reconstructive surgery is ushering in a new era of personalized medicine and innovative educational methodologies. Emerging trends, such as generative AI for surgical education, real-time intraoperative analytics, and wearable sensor-driven patient feedback, are poised to revolutionize the field [89].

Generative AI, which involves the use of algorithms and neural networks to create new content, is making significant inroads into surgical education. By analyzing vast datasets, these AI systems can generate realistic surgical scenarios, providing trainees with immersive and diverse learning experiences. This approach enhances the acquisition of surgical skills by allowing for repeated practice in a controlled, virtual environment, thereby reducing the reliance on cadaveric specimens and live patients [90]. A review exploring the integration of generative AI into surgical training assessed its potential to enhance learning and teaching methodologies, noting that while promising, technical challenges such as data quality issues and model interpretability remain barriers to widespread adoption [91].

In addition to simulation, AI-powered platforms are being developed to provide real-time feedback during surgical procedures. These systems analyze intraoperative data to offer immediate insights, enabling trainees to refine their techniques on the spot. In one system currently being tested, AI provides real-time alerts during flap harvesting and microsurgical anastomosis, significantly reducing intraoperative decision fatigue and errors [92].

Table 4. *Future AI technologies in aesthetic and reconstructive surgery*

Таблица 4. *Будущие технологии искусственного интеллекта в эстетической и реконструктивной хирургии*

Technology	Application	Stage	Expected impact
Generative AI	Simulation, documentation, patient education	Pre/Intra/Post-op	Improved planning, documentation, education
Real-time intraoperative AI	Live monitoring, perfusion tracking	Intraoperative	Enhanced surgical safety, reduced complications
Wearable sensor integration	Remote postoperative monitoring	Postoperative	Early complication detection, reduced follow-ups
Personalized AI platforms	Treatment selection, predictive outcomes	Pre/Postoperative	Patient-specific care, optimized aesthetic outcomes
Meta-learning for preferences	Predicting aesthetic goals	Preoperative	Tailored cosmetic planning, increased satisfaction

Beyond education, AI is transforming personalized medicine in aesthetic and reconstructive surgery (Table 4). By analyzing large datasets and patient profiles, AI can provide personalized treatment recommendations based on individual characteristics, medical history, and desired outcomes. This assists surgeons in tailoring procedures to each patient's unique needs, optimizing results, and minimizing risks [93]. Moreover, AI-powered tools are being utilized to predict postoperative outcomes and potential complications. By analyzing preoperative data, these systems can forecast healing trajectories and identify patients at higher risk for adverse events, allowing for proactive management strategies. This predictive capability enhances patient safety and improves overall surgical outcomes [94].

The integration of AI into surgical practice also extends to intraoperative decision-making. Generative AI can be used before surgery for planning and decision support by extracting patient information and providing patients with information and simulation regarding the procedure [95]. During surgery, AI systems now assist in tracking real-time perfusion, flagging deviations from expected parameters, and logging intraoperative adverse events – data that traditionally went undocumented. Postoperatively, generative AI can assist with discharge planning, follow-up scheduling, and complication surveillance. Furthermore, AI is facilitating advancements in non-invasive aesthetic procedures. By analyzing patient data, AI systems can recommend personalized, non-surgical treatments that align with the patient's aesthetic goals and medical history. This approach not only enhances patient satisfaction but also broadens the scope of aesthetic treatments available to individuals who may not be candidates for surgery [96].

Conclusions

AI and ML are transforming aesthetic and reconstructive surgery through enhanced planning, precision, and predictive care. These technologies offer measurable improvements, such as up to 35 % reductions in surgical planning time and over 90 % accuracy in outcome prediction. Addressing algorithmic bias, validation standards, and data privacy concerns is essential for their safe and equitable integration. With innovations like generative AI, intraoperative analytics, and personalized predictive models, AI is poised to redefine patient care and education in the surgical landscape.

References

1. Karalis V.D. The integration of artificial intelligence into clinical practice. *Applied Biosciences*. 2024;3(1):14–44. doi: 10.3390/applbiosci3010002

2. Maleki Varnosfaderani S., Forouzanfar M. The role of AI in hospitals and clinics: transforming healthcare in the 21st century. *Bioengineering (Basel)*. 2024;11(4):337. doi: 10.3390/bioengineering11040337

3. van Duong T., Vy V.P.T., Hung T.N.K. Artificial intelligence in plastic surgery: advancements, applications, and future. *Cosmetics*. 2024;11(4):109. doi: 10.3390/cosmetics11040109

4. Busch F., Hoffmann L., Rueger C., van Dijk E.H., Kader R., Ortiz-Prado E., Makowski M.R., Saba L., Hadamitzky M., Kather J.N., … Bressem K.K. Current applications and challenges in large language models for patient care: a systematic review. *Commun. Med. (Lond)*. 2025;5(1). doi: 10.1038/s43856-024-00717-2

5. Dixon D., Sattar H., Moros N., Kesireddy S.R., Ahsan H., Lakkimsetti M., Fatima M., Doshi D., Sadhu K., Junaid Hassan M. Unveiling the influence of AI predictive analytics on patient outcomes: a comprehen-

sive narrative review. *Cureus*. 2024;16(5):e59954. doi: 10.7759/cureus.59954

6. Dhawan R., Shauly O., Shay D., Brooks K., Losken A. Growth in FDA-approved artificial intelligence devices in plastic surgery: a key look into the future. *Aesthetic Surg. J.* 2024;45(1):108–111. doi: 10.1093/asj/sjae209

7. Barone M., de Bernardis R., Persichetti P. Artificial intelligence in plastic surgery: analysis of applications, perspectives, and psychological impact. *Aesthetic Plast. Surg*. 2025;49(5):1637–1639. doi: 10.1007/s00266-024-03988-1

8. Fortune-Ely M., Achanta M., Song M.S. The future of artificial intelligence in facial plastic surgery. *JPRAS Open*. 2023;39:89–92. doi: 10.1016/j.jpra.2023.11.016

9. Olejnik A., Verstraete L., Croonenborghs T.M., Politis C., Swennen G.R.J. The accuracy of three-dimensional soft tissue simulation in orthognathic surgery – a systematic review. *J. Imaging*. 2024;10(5):119. doi: 10.3390/jimaging10050119

10. Dong F., Yan J., Zhang X., Zhang Y., Liu D., Pan X., Xue L., Liu Y. Artificial intelligence-based predictive model for guidance on treatment strategy selection in oral and maxillofacial surgery. *Heliyon*. 2024;10(15):e35742. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35742

11. Hassan A.M., Rajesh A., Asaad M., Nelson J.A., Coert J.H., Mehrara B.J., Butler C.E. Artificial intelligence and machine learning in prediction of surgical complications: current state, applications, and implications. *Am. Surg.* 2023;89(1):25–30. doi: 10.1177/00031348221101488

12. Khalifa M., Albadawy M. Artificial intelligence for clinical prediction: exploring key domains and essential functions. *Computer Methods and Programs in Biomedicine Update*. 2024;5:100148. doi: 10.1016/j.cmpbup.2024.100148

13. Basile F.V., Oliveira T.S. Using machine learning to select breast implant volume. *Plast. Reconstr. Surg*. 2024;154(3):470e–477e. doi: 10.1097/PRS.0000000000011146

14. Jain Y., Lanjewar R., Shinde R.K. Revolutionising breast surgery: a comprehensive review of robotic innovations in breast surgery and reconstruction. *Cureus*. 2024;16(1):e52695. doi: 10.7759/cureus.52695

15. Boczar D., Sisti A., Oliver J.D., Helmi H., Restrepo D.J., Huayllani M.T., Spaulding A.C., Carter R., Rinker B.D., Forte A.J. Artificial intelligent virtual assistant for plastic surgery patient's frequently asked questions. *Ann. Plast. Surg.* 2020;84(4):e16–e21. doi: 10.1097/sap.0000000000002252

16. Ryan M.L., Wang S., Pandya S.R. Integrating artificial intelligence into the visualization and modeling of three-dimensional anatomy in pediatric surgical patients. *J. Pediatr. Surg.* 2024;59(12):161629. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2024.07.014

17. Alam M.K., Alftaikhah S.A., Issrani R., Ronsivalle V., Lo Giudice A., Cicciù M., Minervini G. Applications of artificial intelligence in the utilisation of imaging modalities in dentistry: a systematic review and meta-analysis of *in-vitro* studies. *Heliyon*. 2024;10(3):e24221. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24221

18. Juhnke B., Mattson A.R., Saltzman D., Azakie A., Hoggard E., Ambrose M., Iaizzo P.A., Erdman A., Fischer G. Use of virtual reality for pre-surgical planning in separation of conjoined twins: a case report. *Proc. Inst. Mech. Eng. H*. 2019;233(12):1327–1332. doi: 10.1177/0954411919878067

19. Riddle E.W., Kewalramani D., Narayan M., Jones D.B. Surgical simulation: virtual reality to artificial intelligence. *Curr. Probl. Surg*. 2024;61(11):101625. doi: 10.1016/j.cpsurg.2024.101625

20. Long Y., Cao J., Deguet A., Taylor R.H., Dou Q. Integrating artificial intelligence and augmented reality in robotic surgery: an initial DVRK study using a surgical education scenario. *arXiv.* 2022. doi: 10.48550/arxiv.2201.00383

21. Iftikhar M., Saqib M., Zareen M., Mumtaz H. Artificial intelligence: revolutionizing robotic surgery: review. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2024;86(9):5401–5409. doi: 10.1097/MS9.0000000000002426

22. Chinski H., Lerch R., Tournour D., Chinski L., Caruso D. An artificial intelligence tool for image simulation in rhinoplasty. *Facial Plast. Surg*. 2021;38(2):201–206. doi: 10.1055/s-0041-1729911

23. Alowais S.A., Alghamdi S.S., Alsuhebany N., Alqahtani T., Alshaya A.I., Almohareb S.N., Aldairem A., Alrashed M., Bin Saleh K., Badreldin H.A., … Albekairy A.M. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Med. Educ*. 2023;23(1):689. doi: 10.1186/s12909-023-04698-z

24. Park J.J., Tiefenbach J., Demetriades A.K. The role of artificial intelligence in surgical simulation. *Front. Med. Technol*. 2022;4:1076755. doi: 10.3389/fmedt.2022.1076755

25. Hla D.A., Hindin D.I. Generative AI and machine learning in surgical education. *Curr. Probl. Surg*. 2025:63:101701. doi: 10.1016/j.cpsurg.2024.101701

26. Leivaditis V., Beltsios E., Papatriantafyllou A., Grapatsas K., Mulita F., Kontodimopoulos N., Baikoussis N.G., Tchabashvili L., Tasios K., Maroulis I., Dahm M., Koletsis E. Artificial intelligence in cardiac surgery: transforming outcomes and shaping the future. *Clin. Pract*. 2025;15(1):17. doi: 10.3390/clinpract15010017

27. Cowan R., Mann G., Salibian A.A. Ultrasound in microsurgery: current applications and new frontiers. *J. Clin. Med*. 2024;13(12):3412. doi: 10.3390/jcm13123412

28. Bellini V., Valente M., Bertorelli G., Pifferi B., Craca M., Mordonini M., Lombardo G., Bottani E., Del Rio P., Bignami E. Machine learning in perioperative medicine: a systematic review. *J. Anesth. Analg. Crit. Care*. 2022;2(1):2. doi: 10.1186/s44158-022-00033-y

29. Rashid A., Feinberg L., Fan K. The application of cone beam computed tomography (CBCT) on

the diagnosis and management of maxillofacial trauma. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4):373. doi: 10.3390/diagnostics14040373

30. Chen M.Y., Cao M.Q., Xu T.Y. Progress in the application of artificial intelligence in skin wound assessment and prediction of healing time. *Am. J. Transl. Res*. 2024;16(7):2765–2776. doi: 10.62347/MYHE3488

31. Moura F.S., Amin K., Ekwobi C. Artificial intelligence in the management and treatment of burns: a systematic review. *Burns Trauma*. 2021;9:tkab022. doi: 10.1093/burnst/tkab022

32. Dutta P., Upadhyay P., De M., Khalkar R. Medical image analysis using deep convolutional neural networks: CNN architectures and transfer learning. 2022 International Conference on Inventive Computation Technologies (ICICT). 2020:175–180. doi: 10.1109/icict48043.2020.9112469

33. Braza M.E., Marietta M., Fahrenkopf M.P. Split-thickness skin grafts. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551561/

34. Shakir A., Chang D.W. Advances in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Annals of Breast Surgery*. 2020;4:26. doi: 10.21037/abs-20-87

35. Srinivas S., Young A.J. Machine learning and artificial intelligence in surgical research. *Surg. Clin. North Am*. 2023;103(2):299–316. doi: 10.1016/j.suc.2022.11.002

36. Yassa A., Akhavan A., Ayad S., Ayad O., Colon A., Ignatiuk A. The surgeon's digital eye: assessing artificial intelligence–generated images in breast augmentation and reduction. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. 2024;12(12):e6295. doi: 10.1097/gox.0000000000006295

37. Thamm O.C., Eschborn J., Schäfer R.C., Schmidt J. Advances in modern microsurgery. *J. Clin. Med.* 2024;13(17):5284. doi: 10.3390/jcm13175284

38. Danciu R., Danciu B.A., Vasiu L., Avino A., Filip C.I., Hariga C., Răducu L., Jecan R.C. Deep learning-based flap detection system using thermographic images in plastic surgery. *Applied System Innovation*. 2024;7(6):101. doi: 10.3390/asi7060101

39. Marchesi A., Garieri P., Amendola F., Marcelli S., Vaienti L. Intraoperative near-infrared spectroscopy for pedicled perforator flaps: a possible tool for the early detection of vascular issues. *Arch. Plast. Surg*. 2021;48(4):457–461. doi: 10.5999/aps.2019.00311

40. Kohlert S., Quimby A.E., Saman M., Ducic Y. Postoperative free-flap monitoring techniques. *Semin. Plast. Surg*. 2019;33(1):13–16. doi: 10.1055/s-0039-1677880

41. Shajari S., Kuruvinashetti K., Komeili A., Sundararaj U. The emergence of AI-based wearable sensors for digital health technology: a review. *Sensors (Basel)*. 2023;23(23):9498. doi: 10.3390/s23239498

42. Knoedler S., Hoch C.C., Huelsboemer L., Knoedler L., Stögner V.A., Pomahac B., Kauke-Navarro M., Colen D. Postoperative free flap monitoring in reconstructive surgery – man or machine? *Front. Surg.* 2023;10:1130566. doi: 10.3389/fsurg.2023.1130566

43. Xu J., Anastasiou D., Booker J., Burton O.E., Layard Horsfall H., Salvadores Fernandez C., Xue Y., Stoyanov D., Tiwari M.K., Marcus H.J., Mazomenos E.B. A deep learning approach to classify surgical skill in microsurgery using force data from a novel sensorised surgical glove. *Sensors (Basel).* 2023;23(21):8947. doi: 10.3390/s23218947

44. Shahrezaei A., Sohani M., Taherkhani S., Zarghami S.Y. The impact of surgical simulation and training technologies on general surgery education. *BMC Med. Educ*. 2024;24(1):1297. doi: 10.1186/s12909-024-06299-w

45. Bugdadi A., Sawaya R., Bajunaid K., Olwi D., Winkler-Schwartz A., Ledwos N., Marwa I., Alsideiri G., Sabbagh A.J., Alotaibi F.E., Al-Zhrani G., Maestro R.D. Is virtual reality surgical performance influenced by force feedback device utilized? *J. Surg. Educ*. 2018;76(1):262–273. doi: 10.1016/j.jsurg.2018.06.012

46. Haykal D. Emerging and pioneering AI technologies in aesthetic dermatology: sketching a path toward personalized, predictive, and proactive care. *Cosmetics*. 2024;11(6):206. doi: 10.3390/cosmetics11060206

47. Vatiwutipong P., Vachmanus S., Noraset T., Tuarob S. Artificial intelligence in cosmetic dermatology: a systematic literature review. *IEEE Access*. 2023;11:71407–71425. doi: 10.1109/access.2023.3295001

48. Haykal D. Harnessing AI in laser aesthetic treatments: revolutionizing precision, safety, and personalization. *J. Cosmet. Dermatol*. 2025;24(2):e16704. doi: 10.1111/jocd.16704

49. Liao J., Li X., Gan Y., Han S., Rong P., Wang W., Li W., Zhou L. Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment. *Front. Oncol*. 2023;12:998222. doi: 10.3389/fonc.2022.998222

50. Mulholland R.S. Radio frequency energy for non-invasive and minimally invasive skin tightening. *Clin. Plast. Surg*. 2011;38(3):437–448. doi: 10.1016/j.cps.2011.05.003

51. Shome D., Vadera S., Ram M.S., Khare S., Kapoor R. Use of micro-focused ultrasound for skin tightening of mid and lower face. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. 2019;7(12):e2498. doi: 10.1097/GOX.0000000000002498

52. Thunga S., Khan M., Cho S.I., Na J.I., Yoo J. AI in aesthetic/cosmetic dermatology: current and future. *J. Cosmet. Dermatol*. 2025;24(1):e16640. doi: 10.1111/jocd.16640

53. Johnson K.B., Wei W.Q., Weeraratne D., Frisse M.E., Misulis K., Rhee K., Zhao J., Snowdon J.L. Precision medicine, AI, and the future of personalized health care. *Clin. Transl. Sci*. 2021;14(1):86–93. doi: 10.1111/cts.12884

54. Li Z., Koban K.C., Schenck T.L., Giunta R.E., Li Q., Sun Y. Artificial intelligence in derma-

tology image analysis: current developments and future trends. *J. Clin. Med*. 2022;11(22):6826. doi: 10.3390/jcm11226826

55. Taeger J., Bischoff S., Hagen R., Rak K. Utilization of smartphone depth mapping cameras for app-based grading of facial movement disorders: development and feasibility study. *JMIR Mhealth. Uhealth*. 2021;9(1):e19346. doi: 10.2196/19346

56. Ali A., Shaukat H., Bibi S., Altabey W.A., Noori M., Kouritem S.A. Recent progress in energy harvesting systems for wearable technology. *Energy Strategy Reviews*. 2023;49:101124. doi: 10.1016/j.esr.2023.101124

57. Frank K., Day D., Few J., Chiranjiv C., Gold M., Sattler S., Kerscher M., Knoedler L., Filippo A., Rzany B., … Huang P. AI assistance in aesthetic medicine – a consensus on objective medical standards. *J. Cosmet. Dermatol*. 2024;23(12):4110–4115. doi: 10.1111/jocd.16481

58. Kapoor K.M., Kapoor A., Bertossi D. Role of robotics in neuromodulator and filler injections of face. *Indian J. Plast. Surg*. 2023;56(5):470–473. doi: 10.1055/s-0043-1775867

59. Reddy K., Gharde P., Tayade H., Patil M., Reddy L.S., Surya D. Advancements in robotic surgery: a comprehensive overview of current utilizations and upcoming frontiers. *Cureus*. 2023;15(12):e50415. doi: 10.7759/cureus.50415

60. Arienzo V.P., Goldenberg D.C., Noronha M.A.N., Lucas P.F.S., Ferreira B.P.V., Oliveira T.S. Robotic and plastic surgery: actuality and prospects for the near future, a scoping review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2024;22:eRW0710. doi: 10.31744/einstein_journal/2024RW0710

61. Gorgy A., Xu H.H., Hawary H.E., Nepon H., Lee J., Vorstenbosch J. Integrating AI into breast reconstruction surgery: exploring opportunities, applications, and challenges. *Plast. Surg. (Oakv)*. 2024:22925503241292349. doi: 10.1177/22925503241292349

62. Takeuchi M., Kitagawa Y. Artificial intelligence and surgery. *Ann. Gastroenterol. Surg*. 2023;8(1):4–5. doi: 10.1002/ags3.12766

63. Shetti A.N., Ingale P.C., Mavi S., Chaudhari S.P., Doshi S.S. The role of artificial intelligence in enhancing surgical precision and outcomes. *IP Journal of Surgery and Allied Sciences*. 2024;6(3):78–81. doi: 10.18231/j.jsas.2024.017

64. Handa A., Gaidhane A., Choudhari S.G. Role of robotic-assisted surgery in public health: its advantages and challenges. *Cureus*. 2024;16(6):e62958. doi: 10.7759/cureus.62958

65. Iacob E.R., Iacob R., Ghenciu L.A., Popoiu T.A., Stoicescu E.R., Popoiu C.M. Small scale, high precision: robotic surgery in neonatal and pediatric patients – a narrative review. *Children (Basel)*. 2024;11(3):270. doi: 10.3390/children11030270

66. Imran H., Shuja M.H., Abid M., Khemane Z., Haque M.A., Abbasi A.F. Robotic surgery: augmenting surgeons' skills or replacing them? *International Journal of Surgery Global Health*. 2024;7(6). doi: 10.1097/gh9.0000000000000515

67. Adegbesan A., Akingbola A., Aremu O., Adewole O., Amamdikwa J.C., Shagaya U. From scalpels to algorithms: the risk of dependence on artificial intelligence in surgery. *Journal of Medicine Surgery and Public Health*. 2024;100140. doi: 10.1016/j.glmedi.2024.100140

68. Cascini F., Santaroni F., Lanzetti R., Failla G., Gentili A., Ricciardi W. Developing a data-driven approach in order to improve the safety and quality of patient care. *Front. Public Health*. 2021;9:667819. doi: 10.3389/fpubh.2021.667819

69. Al-Raeei M. The future of oral oncology: how artificial intelligence is redefining surgical procedures and patient management. *Int. Dent. J*. 2025;75(1):109–116. doi: 10.1016/j.identj.2024.09.032

70. Callahan A., Fries J.A., Ré C., Huddleston J.I., Giori N.J., Delp S., Shah N.H. Medical device surveillance with electronic health records. *NPJ Digit. Med*. 2019;2:94. doi: 10.1038/s41746-019-0168-z

71. Seth I., Bulloch G., Joseph K., Hunter-Smith D.J., Rozen W.M. Use of artificial intelligence in the advancement of breast surgery and implications for breast reconstruction: a narrative review. *J. Clin. Med*. 2023;12(15):5143. doi: 10.3390/jcm12155143

72. Hassan A.M., Biaggi-Ondina A., Asaad M., Morris N., Liu J., Selber J.C., Butler C.E. Artificial intelligence modeling to predict periprosthetic infection and explantation following implant-based reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg*. 2023;152(5):929–938. doi: 10.1097/prs.0000000000010345

73. Merath K., Hyer J.M., Mehta R., Farooq A., Bagante F., Sahara K., Tsilimigras D.I., Beal E., Paredes A.Z., Wu L., Ejaz A., Pawlik T.M. Use of machine learning for prediction of patient risk of postoperative complications after liver, pancreatic, and colorectal surgery. *J. Gastrointest. Surg*. 2019;24(8):1843–1851. doi: 10.1007/s11605-019-04338-2

74. Jeddi Z., Bohr A. Remote patient monitoring using artificial intelligence. *In: Artificial intelligence in healthcare*. Elsevier; 2020. P. 203–234. doi: 10.1016/b978-0-12-818438-7.00009-5

75. Serrano L.P., Maita K.C., Avila F.R., Torres-Guzman R.A., Garcia J.P., Eldaly A.S., Haider C.R., Felton C.L., Paulson M.R., Maniaci M.J., Forte A.J. Benefits and challenges of remote patient monitoring as perceived by health care practitioners: a systematic review. *Perm. J*. 2023;27(4):100–111. doi: 10.7812/TPP/23.022

76. Marey A., Arjmand P., Alerab A.D.S., Eslami M.J., Saad A.M., Sanchez N., Umair M. Explainability, transparency and black box challenges of AI in radiology: impact on patient care in cardiovascular radiology. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2024;55:183. doi: 10.1186/s43055-024-01356-2

77. Ren Y., Tripathi C., Guan Z., Zhu R., Hougha V., Ma Y., Hu Z., Balch J., Loftus T.J., Rashidi P., … Bi-

horac A. Transparent AI: developing an explainable interface for predicting postoperative complications. *arXiv*. 2024;2404.16064. doi: 10.48550/arxiv.2404.16064

78. Singh A., Seth I., Lim B., Cuomo R., Rozen W.M. Ethical issues of artificial intelligence in plastic surgery: a narrative review. *Plastic and Aesthetic Research*. 2024. doi: 10.20517/2347-9264.2024.108

79. Cross J.L., Choma M.A., Onofrey J.A. Bias in medical AI: implications for clinical decision-making. *PLOS Digital Health*. 2024;3(11):e0000651. doi: 10.1371/journal.pdig.0000651

80. Hanna M.G., Pantanowitz L., Jackson B., Palmer O., Visweswaran S., Pantanowitz J., Deebajah M., Rashidi H.H. Ethical and bias considerations in artificial intelligence (AI)/machine learning. *Mod. Pathol.* 2024;38(3):100686. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100686

81. Chen Y., Clayton E.W., Novak L.L., Anders S., Malin B. Human-centered design to address biases in artificial intelligence. *J .Med. Internet Res.* 2023;25:e43251. doi: 10.2196/43251

82. Farhud D.D., Zokaei S. Ethical issues of artificial intelligence in medicine and healthcare. *Iran J. Public Health*. 2021;50(11):i–v. doi: 10.18502/ijph.v50i11.7600

83. Santoso W., Safitri R., Samidi S. Integration of artificial intelligence in facial recognition systems for software security. *SinkrOn*. 2024;8(2):1208–1214. doi: 10.33395/sinkron.v8i2.13612

84. Shojaei P., Vlahu-Gjorgievska E., Chow Y. Security and privacy of technologies in health information systems: a systematic literature review. *Computers*. 2024;13(2):41. doi: 10.3390/computers13020041

85. Rokhshad R., Keyhan S.O., Yousefi P. Artificial intelligence applications and ethical challenges in oral and maxillo-facial cosmetic surgery: a narrative review. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg*. 2023;45(1):14. doi: 10.1186/s40902-023-00382-w

86. Loftus T.J., Tighe P.J., Filiberto A.C., Efron P.A., Brakenridge S.C., Mohr A.M, Rashidi P., Upchurch G.R. Jr., Bihorac A. Artificial intelligence and surgical decision-making. *JAMA Surgery*. 2020;155(2):148–158. doi: 10.1001/jamasurg.2019.4917

87. Morris M.X., Song E.Y., Rajesh A., Asaad M., Phillips B.T. Ethical, legal, and financial considerations of artificial intelligence in surgery. *Am. Surg*. 2023;89(1):55–60. doi: 10.1177/00031348221117042

88. Gurevich E., Hassan B.E., Morr C.E. Equity within AI systems: what can health leaders expect? *Healthc. Manage. Forum*. 2022;36(2):119–124. doi: 10.1177/08404704221125368

89. Mir M.A. Artificial intelligence revolutionizing plastic surgery scientific publications. *Cureus*. 2023;15(6):e40770. doi: 10.7759/cureus.40770

90. Rao L., Yang E., Dissanayake S., Cuomo R., Seth I., Rozen W.M. The use of generative artificial intelligence in surgical education: a narrative review. *Plastic and Aesthetic Research*. 2024. doi: 10.20517/2347-9264.2024.102

91. Morris M.X., Fiocco D., Caneva T., Yiapanis P., Orgill D.P. Current and future applications of artificial intelligence in surgery: implications for clinical practice and research. *Front. Surg*. 2024;11:1393898. doi: 10.3389/fsurg.2024.1393898

92. Hamilton A. The future of artificial intelligence in surgery. *Cureus*. 2024;16(7):e63699. doi: 10.7759/cureus.63699

93. Parekh A.E., Shaikh O.A., Simran, Manan S., Hasibuzzaman M.A. Artificial intelligence (AI) in personalized medicine: AI-generated personalized therapy regimens based on genetic and medical history: short communication. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2023;85(11):5831–5833. doi: 10.1097/MS9.0000000000001320

94. Olawade D.B., Marinze S., Qureshi N., Weerasinghe K., Teke J. The impact of artificial intelligence and machine learning in organ retrieval and transplantation: a comprehensive review. *Curr. Res. Transl. Med*. 2025;73(2):103493. doi: 10.1016/j.retram.2025.103493

95. Rodler S., Ganjavi C., de Backer P., Magoulianitis V.., Ramacciotti L.S., de Castro Abreu A.L., Gill I.S., Cacciamani G.E. Generative artificial intelligence in surgery. *Surgery*. 2024;175(6):1496–1502. doi: 10.1016/j.surg.2024.02.019

96. Buzzaccarini G., Degliuomini R.S., Borin M. The artificial intelligence application in aesthetic medicine: how ChatGPT can revolutionize the aesthetic world. *Aesthetic Plast. Surg.* 2023;47(5):2211–2212. doi: 10.1007/s00266-023-03416-w

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 25.05.2025
После доработки 11.07.2025
Принята к публикации 19.09.2025

Received 25.05.2025
Revision received 11.07.2025
Accepted 19.09.2025

УДК 159.922:616-06 DOI: 10.18699/SSMJ20250513
Обзор литературы / Review article

Пренатальные и перинатальные факторы риска нарушений интеллектуального и речевого развития ребенка: нарративный обзор литературы и результаты ретроспективного анализа

К.Ю. Ягодкина[1], Т.В. Жиляева[1, 2], О.С. Клекочко[1], Ю.М. Тарадай[1], А.В. Коткова[1], И.В. Панова[1], У.А. Насонова[1]

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

[2] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Резюме

Речевые навыки и уровень интеллекта являются решающими в определении успешности человека в различных сферах жизни. Данные многочисленных исследований о влиянии пре- и перинатальных факторов на нейрокогнитивное развитие детей остаются противоречивыми, несмотря на то что знания в этой области потенциально имеют важное практическое значение. В данной статье представлен нарративный обзор современной литературы о влиянии пре-и перинатальных факторов на речевое и интеллектуальное развитие детей, а также результаты собственного ретроспективного исследования выборки детей старшего дошкольного возраста из Нижегородского региона России. Получены данные об отрицательной ассоциации преждевременных родов, гестационного сахарного диабета, угрозы прерывания беременности, родоразрешения путем кесарева сечения, артериальной гипертензии при беременности с речевым и интеллектуальным развитием ребенка. Учет этих факторов на ранних этапах онтогенеза (в дошкольном возрасте) и своевременная коррекция речевых и интеллектуальных функций могут способствовать профилактике школьной неуспеваемости и повышению адаптации ребенка в академической среде.

Ключевые слова: пренатальные факторы, перинатальные факторы, флюидный интеллект, речевое развитие, старший дошкольный возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы развития Приволжского исследовательского медицинского университета «Приоритет 2030».

Благодарности. Авторы благодарят за помощь в подготовке инфраструктуры исследования руководителя Центра ментального здоровья Университетской клиники ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ Баландину О.В., проректора по научной работе ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава РФ Божкову Е.Д.

Автор для переписки: Ягодкина К.Ю., e-mail: yaska2003rrr@mail.ru

Для цитирования. Ягодкина К.Ю., Жиляева Т.В., Клекочко О.С., Тарадай Ю.М., Коткова А.В., Панова И.В., Насонова У.А. Пренатальные и перинатальные факторы риска нарушений интеллектуального и речевого развития ребенка: нарративный обзор литературы и результаты ретроспективного анализа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):161–172. doi: 10.18699/SSMJ20250513

Prenatal and perinatal risk factors for intellectual and speech development disorders in children: a narrative literature review and retrospective analysis results

K.Yu. Yagodkina[1], T.V. Zhilyaeva[1, 2], O.S. Klekochko[1], Yu.M. Taraday[1], A.V. Kotkova[1], I.V. Panova[1], U.A. Nasonova[1]

[1] *Privolzhsky Research Medical University of Minzdrav of Russia*
603005, Nizhny Novgorod, Minina and Pozharskogo sq., 10/1

[2] *National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev*
192019, Saint-Petersburg, Bekhtereva st., 3

Abstract

Speech skills and intelligence level are crucial in determining a person's success in various areas of life. Data from numerous studies on the influence of pre- and perinatal factors on children's neurocognitive development remain contradictory, despite the fact that knowledge in this area potentially has significant practical implications. This article presents a narrative review of current literature on the impact of pre- and perinatal factors on speech and intellectual development in children, as well as the results of our own retrospective study of a sample of preschool children from the Nizhny Novgorod region of Russia. Data were obtained on the negative association of preterm birth, gestational diabetes mellitus, threatened miscarriage, cesarean section delivery, and hypertensive disorders during pregnancy with children's speech and intellectual development. Taking these factors into account at early stages of ontogeny (preschool age) and timely correction of speech and intellectual functions may help preventing school underachievement and improving a child's adaptation to the academic environment.

Key words: prenatal factors, perinatal factors, fluid intelligence, speech development, preschool age.

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

Financing. The study was carried out with the financial support of the Development Program of the Privolzhsky Research Medical University "Priority 2030".

Acknowledgments. The authors thank the Head of the Mental Health Center of the University Clinic of the Privolzhsky Research Medical University of Minzdrav of Russia O.V. Balandina, Vice-Rector for Research of the Privolzhsky Research Medical University of Minzdrav of Russia E.D. Bozhkova for their assistance in preparing the research infrastructure.

Correspondence author. Yagodkina K.Yu., e-mail: yaska2003rrr@mail.ru

Citation. Yagodkina K.Yu., Zhilyaeva T.V., Klekochko O.S., Taraday Yu.M., Kotkova A.V., Panova I.V., Nasonova U.A. Prenatal and perinatal risk factors for intellectual and speech development disorders in children: a narrative literature review and retrospective analysis results. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):161–172. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250513

Введение

Речевые навыки и уровень интеллекта являются решающими в определении успешности человека в различных сферах жизни. Известно, что развитие высших психических функций зависит от совокупности факторов, каждый из которых вносит свой вклад в их формирование. При этом вопрос ранних предикторов нарушений формирования когнитивных и коммуникативных навыков остается мало изученным и по сей день. Данные многочисленных исследований, проведенных на эту тему, остаются противоречивыми, в то время как знания в данной области потенциально имеют важное практическое значение.

Множество факторов влияют на внутриутробное развитие эмбриона и плода, включая возраст родителей на момент зачатия, курение, стресс и соматические заболевания матери, ее контакт с вредным производством, прием биологически активных добавок (БАД) и другие [1–7]. Данные E.M. Mahabee-Gittens et al. подтверждают связь пренатального влияния табачного дыма со снижением средних показателей речи и появлением нарушений ее развития [2]. Особенно сильно это влияние во втором триместре (а именно на 18-й неделе) беременности [3]. A.J. Whitehouse et al. показали, что курение матерью более 11 сигарет в день во время беременности связано с более низкими речевыми показателями ребенка в возрасте 10 лет [4]. При этом другие исследователи получили данные об отсутствии связи между курением и развитием специфических речевых нарушений [5].

Несмотря на распространенное мнение о вреде стресса во время беременности, в недавнем обширном мультиэтническом когортном исследовании (n = 4251) связь между стрессом во время беременности и развитием интеллекта у детей в возрасте 6 лет не была выявлена [6]. Вопреки представлению о старшем возрасте матери как факторе риска акушерских проблем, ряд исследований показал его положительную связь с повышением коэффициента интеллекта (IQ) у детей [7] в среднем на 0,29 балла с каждым годом увеличения возраста матери [8]. Дети молодых матерей имеют меньший объем корковых структур го-

ловного мозга и большие когнитивные проблемы [9]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что рождение ребенка в более позднем возрасте сопровождается более устойчивым и благоприятным социальным (семейным) окружением, что и является решающим вмешивающимся фактором, однако тема требует дальнейшего изучения.

Согласно целому ряду исследований, прием беременными женщинами БАД положительно сказывается на развитии нервной системы детей: прием фолиевой кислоты приводит к повышению скорости обработки информации, эффективности семантической обработки речи и вербального понимания [10], холин также способствует повышению скорости обработки информации [11], витамин B12 улучшает показатели речи, вербального IQ [12] и объема рабочей памяти [13], омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты также способствуют развитию речи [14]. При этом прием железа во время беременности никак не влияет на когнитивные и речевые способности детей (в развивающихся и развитых странах) [15].

Такие факторы, как токсикоз, инфекции, гестационный сахарный диабет (ГСД), резус-конфликт, преэклампсия, артериальная гипертензия и нефропатия беременных, гипоксия плода, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, а также вид родоразрешения и наличие раннего прикладывания к груди по отдельности и в совокупности могут быть связаны с нарушениями речевого и когнитивного развития детей [16]. Перинатальные инфекции, не относящиеся к TORCH, повышают риск когнитивных нарушений, но не приводят к речевым нарушениям [17]. Системная бактериальная инфекция во время беременности снижает IQ детей в возрасте 7 лет [18]. Перенесенные в третьем триместре инфекции способствуют снижению вербального интеллекта детей в 4 года, а также вербального, невербального и общего IQ в 8 лет [19]. Лихорадка у матери, особенно в первом триместре, повышает риск нарушений развития нервной системы у детей [20].

ГСД и уровень гликозилированного гемоглобина в крови матери связаны с увеличением риска развития нарушений речи (у представителей европеоидной расы) [21] и ухудшением показателей вербального интеллекта [22]. Артериальная гипертензия при беременности повышает риск развития нарушений нейрокогнитивного развития у детей в возрасте 3 лет [23]. Недоношенность как отдельный фактор влияет на снижение интеллекта в пределах нормы в среднем на 18 единиц [24, 25]. Имеется связь между уменьшением гестационного срока рождения недоношенных детей и повышением частоты нарушений функционирования нервной системы [26], а также между снижением IQ и совокупностью уменьшения гестационного возраста и задержки внутриутробного развития [27]. Недоношенность в совокупности с низким весом при рождении приводит к снижению IQ в среднем на 12 единиц [28, 29], а недоношенность и низкая масса тела при рождении в совокупности с задержкой внутриутробного развития – к учащению встречаемости IQ, соответствующего пограничному интеллектуальному функционированию (70–85 единиц) [30, 31]. У детей, рожденных недоношенными, наблюдается снижение показателей речи, словарного запаса и вербального интеллекта. В большей степени страдают экспрессивная речь и способность к дискурсу [32]. Наблюдается прямая корреляция между гестационным сроком и указанными показателями [33, 34].

Результаты исследований влияния вида родоразрешения на интеллект детей неоднозначны [35]. Часть исследований выявила снижение интеллекта, обучаемости и шансов получения среднего образования у детей, рожденных в результате кесарева сечения (КС) [36], другая часть – повышение IQ [29], а третья – отсутствие какого-либо влияния [37, 38]. Языковые способности у детей в возрасте 10 лет повышаются при длительности грудного вскармливания более 6 месяцев, снижаются при его длительности до 4 месяцев и минимальны у детей, которые никогда не находились на грудном вскармливании [39, 40]. Влияние преэклампсии на снижение когнитивных и речевых показателей у детей не подтверждается, в отличие от задержки внутриутробного развития, часто сопровождающей преэклампсию [41].

Таким образом, несмотря на согласованность исследований в том, что недоношенность, низкий вес при рождении, перенесенные в период беременности инфекции, ГСД, артериальная гипертензия, контакт матери с вредным производством и ее меньший возраст являются факторами риска нарушений интеллектуального и/или речевого развития, результаты исследований по целому ряду других факторов риска противоречивы (КС, воздействие табачного дыма, преэклампсия), поэтому актуальны дальнейшие исследования на эту тему. Кроме того, особенности акушерской тактики сильно зависят от системы здравоохранения, что подчеркивает актуальность именно российских исследований по данной теме.

Целью настоящей работы было получение данных об ассоциации пренатальных и перинатальных факторов с показателями нейрокогнитивного и речевого развития детей старшего дошкольного возраста в выборке европейской части России (Нижегородский регион).

Материал и методы

Дети обследованы в рамках проекта «Исследование нейробиологических предикторов академической успешности ребенка» Программы развития Приволжского исследовательского медицинского университета «Приоритет 2030». Критериями включения являлись письменное информированное добровольное согласие родителя ребенка на участие в исследовании, возраст ребенка на момент включения в исследование от 5 лет 10 месяцев до 7 лет 4 месяцев, способность ребенка понимать инструкции и следовать им. Критериями невключения: наличие у ребенка диагностированных ранее нарушений слуха, зрения и двигательной сферы, препятствующих прохождению процедур обследования; наличие тяжелых психических и неврологических расстройств, диагностированных ранее психиатром и/или неврологом (эпилепсия, нарушения нейропсихического развития, ДЦП, хромосомные аномалии) или выявленных в процессе скрининга психиатром; сотрясение головного мозга (в течение последнего года), другая черепно-мозговая травма или оперативное нейрохирургическое вмешательство на головном мозге, наличие пароксизмальной активности на ЭЭГ; наличие у родителей ребенка установленных тяжелых хронических психических расстройств, требующих постоянного поддерживающего лечения, наличие госпитализаций в психиатрический стационар, установленной алкогольной и/или наркотической зависимости; алалия (моторная, сенсорная); наличие у ребенка тяжелых хронических соматических заболеваний, пороков развития, кахексии, наследственных заболеваний, влияющих на когнитивное развитие ребенка.

Всего скрининг прошли 184 ребенка, из них отобраны 166 детей в соответствии с критериями включения (107 мальчиков, возраст 6,5 [6,0; 7,0] года (здесь и далее данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, Me [Q1; Q3]). У 64 детей во время скрининга психиатром выявлены расстройства развития речи и языка, а также заикание (F80.0; F80.1; F80.2, F98.5). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями МКБ-10. Оценка пре- и перинатальных факторов риска, а также ряда средовых факторов проводилась по результатам анкетирования родителей (n = 95, остальные родители не заполнили анкету), в процессе проведения исследования анкета для родителей была модифицирована (дополнена рядом вопросов), в связи с чем по части факторов риска получены данные только 60 участников из 95.

Для оценки невербального интеллекта использовалась Международная шкала продуктивности Leiter-3 (4 основных субтеста когнитивного блока, К) (n = 133) [42], ее интегральный показатель – IQ:

1) фигура-фон (FG): оценка зрительной интерференции, стратегий зрительного анализа и когнитивной гибкости (способности переключаться между стимулами);

2) дополнение форм (FC): оценка умения приходить к целостному образу через оперирование фрагментами (дедуктивный метод мышления);

3) классификация и аналогии (CA): изучение способностей испытуемого к выделению различных концепций оперирования материалом (выделение оснований для классификации объектов, выведение общей концепции действия с совокупностью объектов на основании анализа неполного набора данных посредством метода индуктивного мышления);

4) последовательности (SO): изучение способностей выделения концептуальной связи между элементами общей совокупности, что также задействует индуктивный метод мышления.

Для стандартизированной количественной оценки речевых навыков использовалась методика «Клиническая оценка развития базовых лингвистических компетенций» (КОРАБЛИК), разработанная с учетом опыта создания стандартизированных тестов для европейских языков и Русского афазиологического теста [43] и включающая 11 субтестов, которые ребенок выполняет на планшете в приложении КОРАБЛИК: различение звуков, повторение псевдослов, понимание существительных, называние объектов, понимание глаголов, называние действий, понимание предложений, составление предложений по образцу, повторение предложений, понимание текста, рассказ по рисунку (n = 97). Родителей анкетировали отдельно от детей, таким образом, все данные о нейрокогнитивном развитии были отнесены «вслепую» к результатам оценки пре- и перинатальных факторов риска и средовых факторов.

Данные анализировали с помощью пакета Statistica 6.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка; так как оно отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии: Манна – Уитни для сравнения двух групп; коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) для оценки ассоциаций между признаками. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q4]). Для анализа четырехпольных таблиц использовали критерий χ^2, а также критерий φ для оценки силы связи между переменными. Значимыми считались результаты с уровнем $p < 0,05$, в качестве тенденции к различиям рассматривался

уровень $0,05 < p < 0,1$. Согласно рекомендациям Ри и Паркера при значениях критерия φ менее 0,1 силу взаимосвязи между переменными считали незначительной, от 0,1 до < 0,2 – слабой, от 0,2 до < 0,4 – средней, от 0,4 до < 0,6 – относительно сильной, от 0,6 до < 0,8 – сильной, от 0,8 до 1,0 – очень сильной.

Результаты

Ассоциация перинатальных факторов риска с особенностями речевого развития

У детей с расстройствами развития речи и языка (РРРЯ) возраст отца на момент беременности имел тенденцию к более младшему, чем у здорового контроля, возраст матери с наличием РРРЯ не связан (табл. 1). Статистически значимых ассоциаций изученных пре- и перинатальных факторов риска с наличием у ребенка РРРЯ не обнаружено (табл. 2). Сила связи (критерий φ) по большинству факторов риска была несущественной, и только по переменным «гипоксия плода» и «гестационный сахарный диабет» – слабая.

Наличие стресса, соматических заболеваний матери, контакта с вредным производством, преждевременные роды, прием БАД в разные триместры беременности, суммарное число изученных перинатальных факторов риска у матери также не были связаны с наличием или отсутствием РРРЯ у ребенка в старшем дошкольном возрасте ($p = 0,70$). Прием нейротропных препаратов, алкоголя и наркотиков во время беременности все женщины изученной выборки отрицали.

Оценка речевых навыков с помощью методики КОРАБЛИК позволила получить следующие значимые или имевшие тенденцию к значимости результаты. Возраст матери имел тенденцию к значимой положительной корреляции с показателем «понимание существительных» ($\rho = 0,344$; $p = 0,079$; $n = 27$). При наличии во время беременности преэклампсии, нефропатии, артериальной гипертензии ($n = 6$) у детей были хуже показатели «называние объектов» ($p = 0,016$), «называние действий» ($p = 0,062$), «составление предложений по образцу» ($p = 0,063$) по сравнению с остальными детьми ($n = 46$). Осложнения в родах ($n = 16$) были ассоциированы со снижением показателя «понимание существительных» ($p = 0,073$); преждевременные роды ($n = 3$) – со снижением показателя «повторение псевдослов» ($p = 0,051$), прикладывание к груди после родов ($n = 10$) – с более высоким показателем «повторение псевдослов» ($p = 0,072$) по сравнению с другими детьми ($n = 12$). Возраст отца, токсикоз в 1-м триместре, гипоксия плода, угроза прерывания беременности, ГСД, соматические и инфекционные заболевания, стресс матери при беременности, резус-конфликт, вид родоразрешения, а также суммарное число перинатальных факторов риска не имели ассоциаций с показателями речевого развития даже на уровне тенденции к значимости.

Таблица 1. *Возраст родителя на момент рождения у детей с РРРЯ и здорового контроля, лет*

Table 1. *Parental age at the time of birth in children with speech and language developmental disorders and healthy controls, years*

Возраст на момент беременности	РРРЯ ($n = 18$)	Здоровый контроль ($n = 39$)	p
Матери	30,0 [25,0; 33,0]	30,0 [27,0; 35,0]	0,267
Отца	29,5 [27,0; 35,0]	33,0 [30,0; 38,0]	0,057

Ассоциация перинатальных факторов риска с невербальным интеллектом

Возраст матери на момент беременности отрицательно коррелировал с показателями невербального интеллекта: чем старше мать, тем ниже показатели IQ (табл. 3). С возрастом отца ассоциаций не обнаружено. Связь возраста матери с показателем «Классификации и аналогии» методики «Leiter-3» описывается уравнением регрессии: $y = 14,4998317 – 0,128165211 \times x$, где x – возраст матери, y – показатель оценки IQ по субтесту Leiter_CA. У детей, родившихся раньше срока (до 37 недели включительно), показатели теста «классификации и аналогии» методики Leiter-3 ниже (на уровне тенденции), чем у доношенных детей (табл. 4); остальные показатели не значимы, вероятно, из-за ошибки второго рода (объем выборки детей, родившихся раньше срока, необходимый для получения значимых различий по интегральному уровню IQ, $n > 25$).

При наличии ГСД и угрозы прерывания беременности показатели шкалы «фигура–фон» методики Leiter-3 статистически значимо ниже, чем при его отсутствии (табл. 5), различия по остальным показателям не значимы, вероятно, из-за ошибки второго рода. У детей, родившихся через КС, показатели флюидного интеллекта ниже, чем у детей, родившихся через естественные роды, значимо по всем субшкалам, кроме теста «классификации и аналогии» (см. табл. 5). Причем в цифровом выражении уровень снижения IQ схож с таковым при наличии недоношенности, ГСД и

Таблица 2. *Частотный анализ ассоциаций изученных перинатальных факторов риска с наличием или отсутствием РРРЯ у детей*

Table 2. *Frequency analysis of associations between studied perinatal risk factors and the presence/absence of speech and language developmental disorders in children*

Переменная	Подгруппа		*p*	Критерий φ
	РРРЯ, *n* (%)	Здоровый контроль, *n* (%)		
Вид родоразрешения:			0,938	0,008
КС	8 (25,8)	17 (26,6)		
естественные роды	23 (74,2)	47 (73,4)		
всего	31 (100)	64 (100)		
Прикладывание к груди в первые часы после родов:			0,727	0,048
не было	5 (33,3)	15 (38,5)		
было	10 (66,7)	24 (61,5)		
всего	15 (100)	39 (100)		
Токсикоз 1-го триместра:			0,383	0,089
был	16 (50,0)	38 (59,6)		
не был	32 (100)	64 (100)		
всего	5 (16,1)	6 (9,4)		
Преэклампсия, нефропатия, АГ беременных:			0,340	0,099
была	5 (16,1)	6 (9,4)		
не была	26 (83,9)	58 (90,6)		
всего	31 (100)	64 (100)		
Гипоксия плода:			0,268	0,113
была	8 (25)	10 (15,6)		
не была	24 (75)	54 (84,4)		
всего	32 (100)	64 (100)		
ГСД:			0,194	0,113
был	3 (9,4)	2 (3,1)		
не был	29 (90,6)	62 (96,9)		
всего	32 (100)	64 (100)		
Угроза прерывания беременности:			0,847	0,020
была	5 (15,6)	11 (17,2)		
не была	27 (84,4)	53 (82,8)		
всего	32 (100)	64 (100)		
Инфекции:			0,732	0,035
были	8 (25)	14 (21,9)		
не были	24 (75)	50 (78,1)		
всего	32 (100)	59 (100)		
Резус-конфликт:			1,000	0,000
был	1 (3,1)	2 (3,1)		
не был	31 (96,9)	62 (96,9)		
всего	32 (100)	64 (100)		
Осложнения родов:			0,444	0,078
были	9 (32,1)	23 (35,6)		
не были	23 (67,9)	41 (64,4)		
всего	32 (100)	64 (100)		
Курение:			0,614	0,052
было	1 (3,1)	1 (1,6)		
не было	31 (96,9)	63 (98,4)		
всего	28 (100)	59 (100)		
Наличие любого (хотя бы одного) осложнения беременности и родов:			0,746	0,033
было	24 (75,0)	46 (71,9)		
не было	8 (25,0)	18 (28,1)		
всего	32 (100)	64 (100)		

Примечание. Переменная «Угроза прерывания беременности» включает в себя состояния: угроза прерывания беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, акушерские кровотечения во время беременности, угроза преждевременных родов (истмико-цервикальная недостаточность, ношение пессария); переменная «Инфекции» включает в себя любые инфекции, перенесенные матерью в период беременности (ОРВИ, ОРЗ, бактериальные инфекции, хламидиоз); *p* – уровень значимости согласно критерию χ^2.

Таблица 3. *Корреляции возраста матери с показателями невербального интеллекта (n = 40)*

Table 3. *Spearman correlations between maternal age and non-verbal intelligence scores (n = 40)*

Название субтеста методики «Лейтер-3»	*ρ*	*p*
Leiter_FG (фигура–фон)	–0,113	0,490
Leiter_FC (дополнение форм)	–0,205	0,200
Leiter_CA (классификация и аналогии)	–0,382	0,015
Leiter_SO (последовательности)	–0,372	0,018
Leiter_IQ (коэффициент интеллекта)	–0,267	0,096

Таблица 4. *Показатели флюидного интеллекта у детей, родившихся раньше срока, и доношенных*

Table 4. *Fluid intelligence scores in preterm and full-term children*

Название субтеста методики «Лейтер-3»	Срок гестации		*p*
	от 38 недель (*n* = 71)	до 37 недель (*n* = 4)	
Leiter_FG (фигура–фон)	12 [10; 14]	11 [8; 13]	0,270
Leiter_FC (дополнение форм)	14 [11; 17]	12,5 [8; 14]	0,250
Leiter_CA (классификация и аналогии)	11 [10; 12]	9,5 [8; 10,5]	0,052
Leiter_SO (последовательности)	10 [7; 13]	7 [5,5; 10,5]	0,230
Leiter_IQ (коэффициент интеллекта)	106 [100; 113]	99,5 [91; 109]	0,360

Таблица 5. *Показатели флюидного интеллекта при наличии или отсутствии ГСД, угрозы прерывания беременности и при различных типах родоразрешения*

Table 5. *Fluid intelligence scores in the presence or absence of gestational diabetes mellitus, threatened miscarriage, and in different types of delivery*

Название субтеста методики «Лейтер-3»	Наличие ГСД		*p*	Наличие УБП		*p*	Тип родоразрешения		*p*
	нет (*n* = 70)	да (*n* = 5)		нет (*n* = 65)	да (*n* = 10)		Естественные роды (*n* = 57)	КС (*n* = 17)	
Leiter_FG (фигура–фон)	13 [11; 14]	9 [7; 9]	0,005	13 [11; 15]	9,5 [9; 12]	0,009	13 [11; 14]	10 [9; 14]	0,043
Leiter_FC (дополнение форм)	14 [11; 16]	12 [12; 15]	0,490	14 [11; 17]	12 [11; 15]	0,220	14 [13; 17]	12 [11; 15]	0,033
Leiter_CA (классификация и аналогии)	11 [10; 12]	10 [9; 12]	0,260	11 [10; 13]	10,5 [9; 11]	0,110	11 [10; 12]	11 [9; 12]	0,240
Leiter_SO (последовательности)	9,5 [7; 13]	6 [5; 11]	0,200	10 [7; 13]	6,5 [6; 11]	0,100	11 [7; 14]	7 [6; 9]	0,002
Leiter_IQ (коэффициент интеллекта)	106 [100; 113]	93 [93; 108]	0,330	106 [100; 113]	100,6 [93; 108]	0,230	108 [101,1; 113]	100 [93; 106]	0,020

Примечание. «Угроза прерывания беременности» включает состояния, описанные матерью в анкете: «угроза прерывания беременности», «преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты», «кровотечение», «угроза преждевременных родов», «истмико-цервикальная недостаточность, наложение пессария».

угрозы прерывания беременности, однако группа детей, родившихся от КС, более многочисленна, что обеспечило исключение в данном случае статистической ошибки второго рода по 4 из 5 показателей методики Leiter.

Обсуждение

Полученные в рамках данного исследования результаты во многом согласуются с данными других авторов. В частности, полученные различия по показателям интеллекта, измеренным с помощью методики Leiter-3, у детей, родившихся раньше срока, с остальными детьми (см. табл. 4) сопоставимы с результатами многочисленных зарубежных исследований о снижении интеллекта у детей с недоношенностью (уменьшение как в границах нормы, так и ниже нормы у бóльшего количества детей) [24–26]. Также ухудшение одного из показателей речевых навыков («повторение псевдослов») методики «КОРАБЛИК» ($p = 0{,}051$) согласуется с данными других авторов о снижении речевых показателей при рождении раньше срока [32–34]; аналогичных российских исследований обнаружить не удалось. В связи с полученными нами предварительными (на уровне границы статистической значимости) ассоциациями требуются дальнейшие исследования показателей интеллектуального и речевого развития у детей, родившихся раньше срока, для осуществления ранних таргетных вмешательств с целью оптимальной подготовки ребенка к школе и профилактике академических трудностей.

Наличие слабой связи ГСД с развитием расстройств развития речи и языка (см. табл. 2), а также со снижением одного из показателей флюидного интеллекта (тест «Фигура–фон», FG, оценка зрительной интерференции, стратегий зрительного анализа и когнитивной гибкости, способности переключаться между стимулами, $p = 0{,}005$) согласуется с данными, полученными ранее X. Liu et al. и A. Ornoy et al. [21, 22]. Слабая связь и отсутствие статистической значимости в рамках нашего исследования, вероятно, связана с малым объемом выборки (всего 5 случаев ГСД во всей выборке). Однако наличие слабой связи даже при таком количестве наблюдений свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения темы. Требуется оценка отдельных факторов, связанных с ГСД, которые потенциально влияют на нейрокогнитивное и речевое развитие потомства. Это направление исследования является относительно новым и поэтому весьма востребованным. Учитывая, что X. Liu et al. получили значимые различия влияния ГСД на развитие ребенка у представителей разных этносов и рас [21], актуальны исследования в разных популяциях, в том числе в российской.

Наличие угрозы прерывания беременности в нашей работе не имело никаких ассоциаций с параметрами речевого развития (см. табл. 2), при этом показатели флюидного интеллекта снижены, причем аналогично таковым при наличии ГСД (субтест «Фигура–фон», $p = 0{,}009$; остальные субтесты имеют незначимые различия в подгруппах (см. табл. 5). Гипотетически, субтест «Фигура–фон» нацелен на измерение таких нейрокогнитивных функций, биологическая основа которых закладывается еще в пренатальном периоде (стратегии когнитивной гибкости, способность переключаться между стимулами – базовые нейрокогнитивные процессы, отражающие динамические характеристики высшей нервной деятельности).

Отсутствие связи стресса, перенесенного во время беременности, с речевым и интеллектуальным развитием в проведенном нами исследовании полностью согласуется с данными работы [6]. Таким образом, широко распространенное мнение о вреде стресса при беременности в отношении нейрокогнитивного развития не подтверждается. Вероятно, это связано с тем, что стресс при беременности оказывает влияние на другие сферы развития психики (предрасположенность к тревожно-депрессивным расстройствам), изучение которых не входило в задачи данного исследования.

Заслуживают отдельного обсуждения данные о том, что родоразрешение путем КС ассоциируется со значимо меньшим медианным уровнем IQ (в пределах нормы) у детей (см. табл. 5). Это согласуется с данными A.K. Ladelung et al. [36] и противоречит результатам ряда других исследований, демонстрирующих противоположную связь КС с IQ детей [29]. Вероятно, диаметрально противоположные результаты свидетельствуют о различных акушерских подходах к проведению КС в разных странах (например, преобладание КС по плановым или экстренным показаниям), что требует дальнейших исследований с анализом показаний для проведения КС и других факторов. Наличие преэклампсии, нефропатии и гипертензии при беременности отрицательно коррелировало с рядом показателей речевых функций (называние объектов и действий, составление предложений по образцу); M. Noda et al. сообщают об аналогичной связи артериальной гипертензии при беременности с нейрокогнитивным развитием детей в возрасте 3 лет [23].

При этом ряд полученных нами данных не согласуется с ранее опубликованными работами. Так, более старший возраст матерей в нашем ис-

следовании значимо отрицательно коррелировал со снижением показателей флюидного интеллекта (классификации и аналогии, СА, ρ = –0,39, p = 0,013; последовательности, SO, ρ = –0,37, p = 0,018 (см. табл.3), чему противоречат данные S.A.M. Veldkamp et al. и W. Wan et al. о более высоком интеллекте у детей более старших матерей [7, 8]. Расхождение с работой [8] может быть обусловлено разным возрастом детей (30 [25, 33] лет в настоящем исследовании, 24 [21, 28] года в работе [8]). В то же время в крупном исследовании [7], оценивающем несколько когорт, возраст матерей был аналогичным нашему (около 30, в разных когортах от 29 до 31). Авторы, получившие положительные корреляции возраста матери с IQ, объясняют это модерирующим эффектом социально-экономического статуса (женщины с низким доходом, образованием и интеллектом рожают раньше). В наше исследование включались семьи, мотивированные к оптимальной подготовке ребенка к школе и оценке у него еще в дошкольном периоде возможных факторов школьной дезадаптации. Это могло способствовать смещению выборки в сторону семей с высоким социально-экономическим статусом, с более заботливым и внимательным отношением к развитию ребенка, что согласуется с гипотезой, предложенной S.A.M. Veldkamp et al. [7] и W. Wan et al. [8]. При этом наличие отрицательной корреляции возраста матери с IQ у детей внутри семей со схожим социально-экономическим статусом свидетельствует о том, что увеличение биологического возраста родителей при прочих равных условиях не будет способствовать само по себе более высоким показателям нейрокогнитивного развития ребенка. Возраст матери в нашем исследовании не связан с РРРЯ (см. табл. 1), хотя и имеет небольшую, на уровне тенденции к значимости, положительную корреляцию с таким показателем речевых навыков, как «понимание существительных», что может объясняться бóльшим количеством коммуникаций более старших матерей с ребенком.

Обращает на себя внимание тот факт, что у детей с РРРЯ отцы были моложе (медиана возраста меньше на 3,5 года) (p = 0,057), что также может объясняться большей частотой вербальных коммуникаций старших отцов с ребенком, их меньшим увлечением цифровой средой и, соответственно, меньшим вовлечением в нее детей (анализ связи возраста отца с частотой и длительностью использования гаджетов ребенком не входит в цели и задачи данного исследования, однако был проведен в рамках другой работы на этой же выборке, гипотеза подтвердилась). Это имеет важное практическое значение в плане более настойчивых рекомендаций именно для молодых родителей по ограничению цифровой среды у детей дошкольного и преддошкольного возраста.

Связи нейрокогнитивного развития ребенка с курением матери при беременности, контактом с вредным производством, соматическими заболеваниями матери при беременности, инфекциями, приемом БАД в нашем исследовании получить не удалось, вероятно, из-за малого количества наблюдений в подгруппах с действием соответствующего фактора (только одна мать указала на курение во время беременности, практически все женщины принимали различные БАД). Изучение таких факторов, вероятно, целесообразно в рамках крупных когортных исследований с тысячами наблюдений.

Ограничения

Проведенное исследование было выполнено на малой выборке, является ретроспективным, основано на данных анкетирования матерей. Выборка исследования составлена из семей, заинтересованных в подготовке ребенка в школу, что могло привести к смещению в сторону семей с более заботливым отношением к ребенку, чем в среднем по популяции. Не учтен тип выполненного оперативного родоразрешения (в анкете для матерей не уточнялось, экстренное или плановое КС было выполнено).

Заключение

Проведенное исследование в совокупности с обзором современных данных подтверждает влияние отдельных пре- и перинатальных факторов на нейрокогнитивное развитие ребенка, среди которых можно отметить преждевременные роды, ГСД, угрозу прерывания беременности, родоразрешение путем КС, артериальную гипертензию при беременности. Учет этих факторов на ранних этапах онтогенеза (в дошкольном возрасте), таргетная коррекция отставаний в развитии может способствовать профилактике школьной неуспеваемости и улучшению адаптации ребенка в академической среде, а в дальнейшем – социальной и профессиональной адаптации.

Список литературы / References

1. Sun X., Liu C., Ji H., Li W., Miao M., Yuan W., Yuan Z., Liang H., Kan H. Prenatal exposure to ambient $PM_{2.5}$ and its chemical constituents and child intelligence quotient at 6 years of age. *Ecotoxicol. Environ Saf.* 2023;255:114813. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.114813

2. Mahabee-Gittens E.M., Harun N., Glover M., Folger A.T., Parikh N.A.; Cincinnati Infant Neurodevelopment Early Prediction Study (CINEPS) Investigators. Prenatal tobacco smoke exposure and risk for cog-

nitive delays in infants born very premature. *Sci. Rep.* 2024;14(1):1397. doi: 10.1038/s41598-024-51263-9

3. Calder S.D., Brennan-Jones C.G., Robinson M., Whitehouse A., Hill E. The prevalence of and potential risk factors for developmental language disorder at 10 years in the raine study. *J. Paediatr. Child. Health.* 2022;58(11):2044–2050. doi: 10.1111/jpc.16149

4. Whitehouse A.J., Robinson M., Li J., Oddy W.H. Duration of breast feeding and language ability in middle childhood. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2011;25(1):44–52. doi: 10.1111/j.1365-3016.2010.01161.x

5. Tomblin J.B., Hammer C.S., Zhang X. The association of parental tobacco use and SLI. *Int. J. Lang. Commun. Disord.* 1998;33(4):357–368. doi: 10.1080/136828298247686

6. Cortes Hidalgo A.P., Neumann A., Bakermans-Kranenburg M.J., Jaddoe V.W.V., Rijlaarsdam J., Verhulst F.C., White T., van Ijzendoorn M.H., Tiemeier H. Prenatal maternal stress and child IQ. *Child. Dev.* 2020;91(2):347–365. doi: 10.1111/cdev.13177

7. Veldkamp S.A.M., Zondervan-Zwijnenburg M.A.J., van Bergen E., Barzeva S.A., Tamayo-Martinez N., Becht A.I., van Beijsterveldt C.E.M., Meeus W., Branje S., Hillegers M.H.J., … Hartman C. Parental age in relation to offspring's neurodevelopment. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 2021;50(5):632–644. doi: 10.1080/15374416.2020.1756298

8. Wan W., Zhu Y., Tian J., Cheng Y., Zeng L., Zhu Z. Associations of parental age at pregnancy with adolescent cognitive development and emotional and behavioural problems: a birth cohort in rural Western China. *BMC Public Health.* 2024;24(1):775. doi: 10.1186/s12889-024-18309-z

9. Du J., Rolls E.T., Gong W., Cao M., Vatansever D., Zhang J., Kang J., Cheng W., Feng J. Association between parental age, brain structure, and behavioral and cognitive problems in children. *Mol. Psychiatry.* 2022;27(2):967–975. doi: 10.1038/s41380-021-01325-5

10. Caffrey A., McNulty H., Rollins M., Prasad G., Gaur P., Talcott J.B., Witton C., Cassidy T., Marshall B., Dornan J., … Pentieva K. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial. *BMC Med.* 2021;19(1):73. doi: 10.1186/s12916-021-01914-9

11. Hunter S.K., Hoffman M.C., D'Alessandro A., Walker V.K., Balser M., Noonan K., Law A.J., Freedman R. Maternal prenatal choline and inflammation effects on 4-year-olds' performance on the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-IV. *J. Psychiatr. Res.* 2021;141:50–56. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.06.037

12. Hrezova E., Jiskrova G.K., Prusa T., Andryskova L., Pikhart H. Vitamin B12 intake during pregnancy linked to child speech development and intelligence quotient. *J. Public Health (Oxf).* 2025;47(1):34–44. doi: 10.1093/pubmed/fdae307

13. Cruz-Rodríguez J., Canals-Sans J., Hernández-Martínez C., Voltas-Moreso N., Arija V. Prenatal vitamin B12 status and cognitive functioning in children at 4 years of age: The ECLIPSES Study. *Matern. Child Nutr.* 2024;20(1):e13580. doi: 10.1111/mcn.13580

14. Liu Y., Zhong L., Sun Z., Feng Y., Ding Q., Zhang Y. N-3 fatty acid supplementation in mothers and infants for childhood psychomotor and cognitive development: an updated systematic review and meta-analysis. *Matern. Child Nutr.* 2025;21(2):e13767. doi: 10.1111/mcn.13767

15. Moumin N.A., Shepherd E., Liu K., Makrides M., Gould J.F., Green T.J., Grzeskowiak L.E. The effects of prenatal iron supplementation on offspring neurodevelopment in upper middle- or high-income countries: a systematic review. *Nutrients.* 2024;16(15):2499. doi: 10.3390/nu16152499

16. Whitehouse A.J., Shelton W.M., Ing C., Newnham J.P. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors for specific language impairment: a prospective pregnancy cohort study. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2014;57(4):1418–1427. doi: 10.1044/2014_JSLHR-L-13-0186

17. Devaraju M., Li A., Ha S., Li M., Shivakumar M., Li H., Nishiguchi E.P., Gérardin P., Waldorf K.A., Al-Haddad B.J.S. Beyond TORCH: A narrative review of the impact of antenatal and perinatal infections on the risk of disability. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023;153:105390. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105390

18. Lee Y.H., Papandonatos G.D., Savitz D.A., Heindel W.C., Buka S.L. Effects of prenatal bacterial infection on cognitive performance in early childhood. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2020;34(1):70–79. doi: 10.1111/ppe.12603

19. Kwok J., Hall H.A., Murray A.L., Lombardo M.V., Auyeung B. Maternal infections during pregnancy and child cognitive outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):848. doi: 10.1186/s12884-022-05188-8

20. Antoun S., Ellul P., Peyre H., Rosenzwajg M., Gressens P., Klatzmann D., Delorme R. Fever during pregnancy as a risk factor for neurodevelopmental disorders: results from a systematic review and meta-analysis. *Mol. Autism.* 2021;12(1):60. doi: 10.1186/s13229-021-00464-4

21. Liu X., Zhu Y., Seamans M., Nianogo R., Janzen C., Fei Z., Chen L. Gestational diabetes mellitus and risk of neurodevelopmental disorders in young offspring: does the risk differ by race and ethnicity? *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2024;6(1):101217. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101217

22. Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. A clinical re-

view. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(6):2965. doi: 10.3390/ijms22062965

23. Noda M., Yoshida S., Mishina H., Matsubayashi K., Kawakami K. Association between maternal hypertensive disorders of pregnancy and child neurodevelopment at 3 years of age: a retrospective cohort study. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2021;12(3):428–435. doi: 10.1017/S2040174420000586

24. Jin J.H., Yoon S.W., Song J., Kim S.W., Chung H.J. Long-term cognitive, executive, and behavioral outcomes of moderate and late preterm at school age. *Clin. Exp. Pediatr.* 2020;63(6):219–225. doi: 10.3345/kjp.2019.00647

25. Lacalle L., Martínez-Shaw M.L., Marín Y., Sánchez-Sandoval Y. Intelligence Quotient (IQ) in school-aged preterm infants: A systematic review. *Front. Psychol.* 2023;14:1216825. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1216825

26. Pierrat V., Marchand-Martin L., Marret S., Arnaud C., Benhammou V., Cambonie G., Debillon T., Dufourg M.N., Gire C., Goffinet F., … Ancel P.Y. EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcomes at age 5 among children born preterm: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2021;373:n741. doi: 10.1136/bmj.n741

27. Jensen A., Rochow N., Voigt M., Neuhäuser G. Differential effects of growth restriction and immaturity on predicted psychomotor development at 4 years of age in preterm infants. *AJOG Glob. Rep.* 2024;4(1):100305. doi: 10.1016/j.xagr.2023.100305

28. Chin W.C., Wu W.C., Hsu J.F., Tang I., Yao T.C., Huang Y.S. Correlation analysis of attention and intelligence of preterm infants at preschool age: a premature cohort study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(4):3357. doi: 10.3390/ijerph20043357

29. Eves R., Mendonça M., Baumann N., Ni Y., Darlow B.A., Horwood J., Woodward L.J., Doyle L.W., Cheong J., Anderson P.J., … Wolke D. Association of very preterm birth or very low birth weight with intelligence in adulthood: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):e211058. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1058

30. Kim E.S., Kim E.K., Kim S.Y., Song I.G., Jung Y.H., Shin S.H., Kim H.S., Kim J.I., Kim B.N., Shin M.S. cognitive and behavioral outcomes of school-aged children born extremely preterm: a korean single-center study with long-term follow-up. *J. Korean Med. Sci.* 2021;36(39):e260. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e260

31. Kim H.S., Kim E.K., Park H.K., Ahn D.H., Kim M.J., Lee H.J. Cognitive outcomes of children with very low birth weight at 3 to 5 years of age. *J. Korean Med. Sci.* 2020;35(1):e4. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e4

32. Stipdonk L.W., Dudink J., Utens E.M.W.J., Reiss I.K., Franken M.J.P. Language functions deserve more attention in follow-up of children born very preterm. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2020;26:75–81. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.02.004

33. Balázs A., Lakatos K., Harmati-Pap V., Tóth I., Kas B. The influence of temperament and perinatal factors on language development: a longitudinal study. *Front. Psychol.* 2024;15:1375353. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1375353

34. Sanchez K., Spittle A.J., Cheong J.L., Thompson D.K., Doyle L.W., Anderson P.J., Morgan A.T. Language in 2-year-old children born preterm and term: a cohort study. *Arch. Dis. Child.* 2019;104(7):647–652. doi: 10.1136/archdischild-2018-315843

35. Blake J.A., Gardner M., Najman J., Scott J.G. The association of birth by caesarean section and cognitive outcomes in offspring: a systematic review. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2021;56(4):533–545. doi: 10.1007/s00127-020-02008-2

36. Ladelund A.K., Slavensky J.A., Bruun F.J., Fogtmann Sejer E.P., Mortensen E.L., Ladelund S., Kesmodel U.S. Association of birth by cesarean section with academic performance and intelligence in youth: A cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2023;102(5):532–540. doi: 10.1111/aogs.14535

37. Lima A.B.S., Martins Neto C., Ferraro A.A., Barbieri M.A., Simões V.M.F. Cesarean section and association with intelligence quotient in adolescents: contribution from the RPS Cohort Consortium (Ribeirão Preto, Pelotas and São Luís), Brazil. *Cad. Saude Publica.* 2023;39(3):e00064422. doi: 10.1590/0102-311XPT064422

38. González-Valenzuela M.J., López-Montiel D., Cazorla-Granados O., González-Mesa E. Type of delivery and reading, writing, and arithmetic learning in twin births. *Dev. Psychobiol.* 2020;62(4):484–495. doi: 10.1002/dev.21932

39. Whitehouse A.J., Robinson M., Li J., Oddy W.H. Duration of breast feeding and language ability in middle childhood. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2011;25(1):44–52. doi: 10.1111/j.1365-3016.2010.01161.x

40. Guzzardi M.A., Granziera F., Sanguinetti E., Ditaranto F., Muratori F., Iozzo P. Exclusive breastfeeding predicts higher hearing-language development in girls of preschool age. *Nutrients.* 2020;12(8):2320. doi: 10.3390/nu12082320

41. Check J., Shuster C., Hofheimer J., Camerota M., Dansereau L.M., Smith L.M., Carter B.S., Della-Grotta S.A., Helderman J., Kilbride H., … Lester B.M. Preeclampsia, fetal growth restriction, and 24-month neurodevelopment in very preterm infants. *JAMA Netw. Open.* 2024;7(7):e2420382. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.20382

42. Роид Г.Х., Миллер Л.Дж., Помплан М., Кох К. Международные шкалы продуктивности Леитер-3, третье издание. Руководство. Джунти Психометрикс, 2014.

Roid G.H., Miller L.J., Pomplan M., Koch C. Leiter international performance scale – third edition. Wood Dale, IL: Stoelting Company, 2014. [In Russian].

43. Гомозова М.А., Арутюнян В.Г., Лопухина А.А., Драгой О.В. Инструмент для комплексного обследования речевых навыков КОРАБЛИК и опыт его применения в группе младших школьников с РАС. *Аутизм и нарушения развития.* 2021;19(4):24–31. doi: 10.17759/autdd.2021190403

Gomozova M.A., Arutyunyan V.G., Lopukhina A.A., Dragoy O.V. Comprehensive Language Assessment for Russian Ruclab and its application in primary school children with autism spectrum disorder. *Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders*. 2021;19(4):24–31. [In Russian]. doi: 10.17759/autdd.2021190403

Сведения об авторах:

Ягодкина Ксения Юрьевна, ORCID: 0009-0001-3839-221X, e-mail: yaska2003rrr@mail.ru
Жиляева Татьяна Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6155-1007, e-mail: bizet@inbox.ru
Клекочко Олеся Сергеевна, ORCID: 0009-0006-8910-4640, e-mail: olesya-klekochko@mail.ru
Тарадай Юрий Михайлович, ORCID: 0009-0009-6938-2514, e-mail: taraday97@yandex.ru
Коткова Ангелина Валерьевна, ORCID: 0000-0002-3486-1162, e-mail: angelina5295@gmail.com
Панова Ирина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0009-0004-1371-2960, e-mail: ipanova@mail.ru
Насонова Ульяна Алексеевна, ORCID: 0000-0002-1734-6003, e-mail: unasonova@yandex.ru

Information about the authors:

Kseniya Yu. Yagodkina, ORCID: 0009-0001-3839-221X, e-mail: yaska2003rrr@mail.ru
Tat'yana V. Zhilyaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6155-1007, e-mail: bizet@inbox.ru
Olesya S. Klekochko, ORCID: 0009-0006-8910-4640, e-mail: olesya-klekochko@mail.ru
Yuriy M. Taraday, ORCID: 0009-0009-6938-2514, e-mail: taraday97@yandex.ru
Angelina V. Kotkova, ORCID: 0000-0002-3486-1162, e-mail: angelina5295@gmail.com
Irina V. Panova, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0004-1371-2960, e-mail: ipanova@mail.ru
Ulyana A. Nasonova, ORCID: 0000-0002-1734-6003, e-mail: unasonova@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.04.2025
После доработки 12.08.2025
Принята к публикации 06.09.2025

Received 15.04.2025
Revision received 12.08.2025
Accepted 06.09.2025

УДК 611.833.4 DOI: 10.18699/SSMJ20250514
Оригинальное исследование / Research article

Вариантная анатомия трехмерных моделей плечевого сплетения в условиях дополненной и виртуальной реальности

Н.С. Горбунов[1, 2], К.В. Кобер[3], Э.В. Каспаров[2], С.И. Ростовцев[1], Д.Н. Горбунов[1], Д.Н. Лебедева[4], О.П. Галеева[4]

[1] Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

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

[3] Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

[4] Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме

Современные принципы хирургического восстановления поврежденных нервов при травмах плечевого сплетения требуют индивидуального и высококачественного хирургического планирования, основанного на анатомии конкретного пациента, а также точной навигации во время операции. Цель исследования – выявить соответствие вариантов строения плечевого сплетения на препаратах и трехмерных моделях для использования их в условиях дополненной и виртуальной реальности. **Материал и методы**. Созданы 44 трехмерные цифровые и полимерные модели правых плечевых сплетений от 22 трупов мужчин и женщин в возрасте 39–89 лет. Точность реконструкции проверили с помощью определения варианта строения плечевого сплетения у препаратов и трехмерных моделей. **Результаты и их обсуждение**. Созданные трехмерные цифровые и полимерные модели точно отражают варианты строения препаратов плечевого сплетения, но неодинаково – при наличии или отсутствии эпиневрия. На эпиневральном уровне обнаружено семь вариантов строения препаратов и трехмерных моделей плечевого сплетения, а на перинервальном – четыре. Выявленные варианты отличаются количеством спинно-мозговых нервов, особенностями строения разделений среднего и нижнего стволов. Все трехмерные цифровые модели плечевого сплетения переведены в формат STL и с помощью AR-очков спроецированы на поверхность тела человека в дополненной, а на разную глубину цифрового двойника – в виртуальной реальности. **Заключение.** Созданная база из 44 трехмерных цифровых и полимерных моделей семи и четырех вариантов строения плечевого сплетения на эпиневральном и перинервальном уровнях соответственно, проецирование их на конкретного пациента или цифрового двойника позволяют выполнять операции в условиях дополненной и виртуальной реальности.

Ключевые слова: трехмерные модели, плечевое сплетение, варианты строения, дополненная и виртуальная реальности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Горбунов Н.С., e-mail: gorbunov_ns@mail.ru
Для цитирования. Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И., Горбунов Д.Н., Лебедева Д.Н., Галеева О.П. Вариантная анатомия трехмерных моделей плечевого сплетения в условиях дополненной и виртуальной реальности. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):173–180. doi: 10.18699/SSMJ20250514

Variant anatomy of three-dimensional models of the brachial plexus in augmented and virtual reality

N.S. Gorbunov[1, 2], K.V. Kober[3], E.V. Kasparov[2], S.I. Rostovtsev[1], D.N. Gorbunov[1], D.N. Lebedeva[4], O.P. Galeeva[4]

[1] *Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1*

[2] *Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center of SB RAS 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3*

[3] *Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary named after A.I. Kryzhanovsky 660133, Krasnoyarsk, 1st Smolenskaya st., 16*

[4] *Irkutsk State Medical University of Minzdrav of Russia 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya st., 1*

Abstract

Modern surgical principles for repairing damaged nerves in brachial plexus injuries require individual and high-quality surgical planning based on the anatomy of a particular patient, as well as precise navigation during surgery. The aim of the study is to identify the correspondence of the variants of the brachial plexus structure on drugs and three–dimensional models for their use in augmented and virtual reality. **Material and methods.** 44 three-dimensional digital and polymer models of the right brachial plexuses were created from 22 corpses of men and women aged 39–89 years. The accuracy of the reconstruction was verified by determining the structural variant of the brachial plexus in the preparations and three-dimensional models. **Results and discussion.** The created three-dimensional digital and polymer models accurately reflect the structural variants of brachial plexus preparations, but not equally in the presence or absence of epineurium. At the epineural level, 7 variants of the structure of preparations and three–dimensional models of the brachial plexus were identified, and 4 at the perineural level. The identified variants differ in the number of spinal nerves and the structural features of the divisions of the middle and lower trunks. All three-dimensional digital models of the brachial plexus have been converted to the STL format and projected onto the surface of the human body using augmented reality and virtual reality to different depths of the digital twin. **Conclusions.** The created database of 44 three-dimensional digital and polymer models of 7 variants of the brachial plexus structure at the epineural and 4 at the perineural levels, projecting them onto a specific patient or a digital twin, allows performing operations in augmented and virtual reality conditions.

Key words: three-dimensional models, brachial plexus, structural variants, augmented and virtual reality.

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

Correspondence author. Gorbunov N.S., email: gorbunov_ns@mail.ru

Citation. Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I., Gorbunov D.N., Lebedeva D.N., Galeeva O.P. Variant anatomy of three-dimensional models of the brachial plexus in augmented and virtual reality. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):173–180. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250514

Введение

Трехмерные модели, дополненная и виртуальная реальности привели к революционным улучшениям в понимании анатомии и патологии, совершенствованию хирургических вмешательств [1, 2]. Наложение цифровых трехмерных объектов и погружение в высокореалистичную трехмерную искусственную среду позволяют лучше визуализировать анатомические структуры и контролировать свои действия, повышают хирургическую точность, сокращают время операции [3–5]. Основой данных цифровых технологий являются трехмерные модели, напечатанные для конкретного пациента [6]. Однако процесс создания моделей, особенно таких сложных анатомических структур, как плечевое сплетение [7–9], требует точного соответствия с прототипом и занимает много времени, что затрудняет интеграцию технологий в клиническую практику [10]. Травмы плечевого сплетения или сдавление его опухолями еще больше усложняют диагностику, а лечение является трудной задачей хирургии [11, 12].

В связи с этим постоянно совершенствуются методы магнитно-резонансной (МР) визуализации, которые позволили получить превосходное пространственное и контрастное разрешение всех элементов плечевого сплетения, но только на эпиневральном уровне [13, 14, 15]. Значительные достижения и недостатки методов визуализации отразились и на процессе создания трехмерных моделей. Разработана методика изготовления цифровых моделей плечевого сплетения трупов после введения свинцовых маркеров под эпиневрий с последующей компьютерной томографией, которая не может использоваться у живых людей [16]. Создана методика детальной

трехмерной реконструкции плечевого сплетения с помощью МР-томографии, которая позволяет у людей определить его индивидуальную анатомию с максимально возможной детализацией и точностью, но требует участия нескольких специалистов и занимает длительное время [17]**.** В литературе встречаются также единичные работы о 3D-печати плечевого сплетения конкретного пациента после МР-нейрографии [18, 19].

Таким образом, усовершенствование методов визуализации и создание трехмерных моделей все больше приближает нас к моменту широкого внедрения цифровых технологий в хирургию плечевого сплетения [20]. Однако до настоящего времени еще остаются серьезные трудности, одной из которых является ограниченные возможности визуализации скрытого эпиневрием пучкового строения этой анатомической структуры.

Целью настоящего исследования послужило выявление соответствия вариантов строения плечевого сплетения на препаратах и трехмерных моделях для использования их в условиях дополненной и виртуальной реальности.

Материал и методы

В отделении экспертизы трупов Красноярского краевого бюро судебномедицинской экспертизы и на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого проведено препарирование правого плечевого сплетения у 22 трупов мужчин и женщин в возрасте 39–89 лет. Во всех случаях причиной смерти являлись общесоматические заболевания, трупы хранились в холодильной камере при температуре 3–5 °С не более 20 ч. Исследование одобрено этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 127/24 от 25.09.2024).

Каждый препарат плечевого сплетения размещали на вращающейся платформе и сканировали с помощью EinScan-SE (Shining 3D, КНР) дважды: с эпиневрием и после его удаления, 44 цифровые модели плечевого сплетения изготавливали с использованием программ Ex Scan 3.1.3 (КНР), Photon v2.1.24 (КНР), Chitubox Pro (КНР). Цифровые модели плечевого сплетения распечатывали на принтере Sonic XL 4K (Phrozen, Тайвань) с разрешением матрицы 5800×4000. В качестве исходного материала использовали белую фотополимерную смолу Anycubic UV Sensitive (Anycubic, КНР).

В заключение проведено сравнительное исследование вариантов строения плечевого сплетения на препаратах и трехмерных полимерных моделях, которые определялись на основании количества спинно-мозговых нервов, особенностей формирования ими стволов, способа образования разделений и пучков. Для наглядности отображения вариантов строения использовали обратную систему их кодирования в направлении: пучок←разделение–ствол (спинномозговой нерв) [21]. Созданные цифровые модели переведены в формат STL (унифицированный формат, используемый в AR-очках) и спроецированы на поверхность тела и в глубину раны с помощью AR-очков Hololens 2 (Microsoft, США) в дополненной и виртуальной реальностях.

Полученные данные внесены в программу MS Excel 12 (Microsoft), в которой общая выборка разделена на две группы по наличию и отсутствию эпиневрия, на варианты строения плечевого сплетения. Значимость (при $p < 0,05$) различий между долевым соотношением разных вариантов строения определяли по z-критерию Фишера.

Результаты

Установлено, что трехмерные полимерные модели точно отражают варианты строения препаратов плечевого сплетения, но неодинаково – при наличии или отсутствии эпиневрия. На эпиневральном уровне таких вариантов выявлено семь (табл. 1). Классический вариант строения плечевого сплетения, описанный во всех учебниках, на эпиневральном уровне отсутствует. Обнаруженные варианты отличаются количеством спинномозговых нервов и особенностями строения разделений среднего и нижнего стволов. Одинаково чаще (16 препаратов и моделей из 22) плечевое сплетение формируют спинно-мозговые нервы C5, C6, C7, C8, Th1 (варианты 1, 2, 5, 6) и значимо ($p < 0,01$) реже (6 из 22) добавляется C4 (варианты 3, 4, 7).

У половины препаратов и трехмерных полимерных моделей выявляются передние и задние разделения у верхнего и нижнего стволов, а у среднего – только переднее разделение и не определяется заднее (рис. 1). Следовательно, задний пучок формируется путем слияния заднего разделения верхнего ствола со средним стволом и задним разделением нижнего ствола (варианты 1, 4, 6). У другой половины препаратов и моделей передние и задние разделения выявляются у верхнего и среднего стволов, а у нижнего – только переднее и не идентифицируется заднее. Следовательно, задний пучок формируется путем объединения задних разделений верхнего и среднего

Таблица 1. *Варианты строения препаратов и трехмерных полимерных моделей плечевого сплетения на эпиневральном уровне (n = 22)*

Table 1. *Variants of the structure of preparations and three-dimensional polymer models of the brachial plexus at the epineural level (n = 22)*

№	Код варианта: **Пучок**←Разделение–Ствол (Спинно-мозговой нерв)	Количество	
		Препарат	Модель
1	**ЛП**←ПР–ВС(С5, С6)+ПР–СС(С7); **МП**←ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С5, С6)+**СС**(С7)+ЗР-НС(С8, Th1)	8	8
2	**ЛП**←ПР–ВС(С5, С6)+ПР–СС(С7); **МП**←ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С5, С6)+ЗР–СС(С7)+**НС**(С8, Th1)	5	5
3	**ЛП**←ПР–ВС(С4, С5, С6)+**1ПР**–СС(С7); **МП**←**2ПР**–СС(С7)+ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**–ЗР–ВС(С4, С5, С6)+ЗР–СС(С7)+**НС**(С8, Th1)	3	3
4	**ЛП**←ПР–ВС(С4, С5, С6)+ПР–СС(С7); **МП**←ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С4, С5, С6)+**СС**(С7)+ЗР–НС(С8+Th1)	2	2
5	**ЛП**←ПР–ВС(С5, С6)+**1ПР**–СС(С7); **МП**←**2ПР**–СС(С7)+ПР←НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С5, С6)+ЗР–СС(С7)+**НС**(С8+Th1)	2	2
6	**ЛП**←ПР–ВС(С5, С6)+**1ПР**–СС(С7); **МП**←**2ПР**–СС(С7)+ПР←НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С5, С6)+**СС**(С7)+ЗР–НС(С8+Th1)	1	1
7	**ЛП**←ПР–ВС(С4, С5, С6)+ПР←СС(С7); **МП**←ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С4, С5, С6)+ЗР–СС(С7)+**НС**(С8, Th1)	1	1

Примечание. **ЛП** – латеральный, **МП** – медиальный и **ЗП** – задний пучки; ПР – переднее и ЗР – заднее разделения; ВС – верхний, СС – средний и НС – нижний стволы; С4, С5, С6, С7, С8, Th1 – вентральные ветви спинно-мозговых нервов.

стволов с нижним стволом (варианты 2, 3, 5, 7). В большинстве случаев (16 препаратов и моделей из 22) переднее разделение среднего ствола участвует в формировании латерального пучка, а значимо реже (6 из 22) ($p < 0,01$) раздваивается и переходит в латеральный и медиальный пучки (варианты 3, 5, 6).

После удаления эпиневрия препараты и трехмерные полимерные модели более детализированно отражают четыре варианта строения плечевого сплетения (табл. 2). Классический вариант строения встречается одинаково чаще ($p < 0,01$) – у девяти препаратов и моделей (вариант 1). В отличие от эпиневрального, на пери-

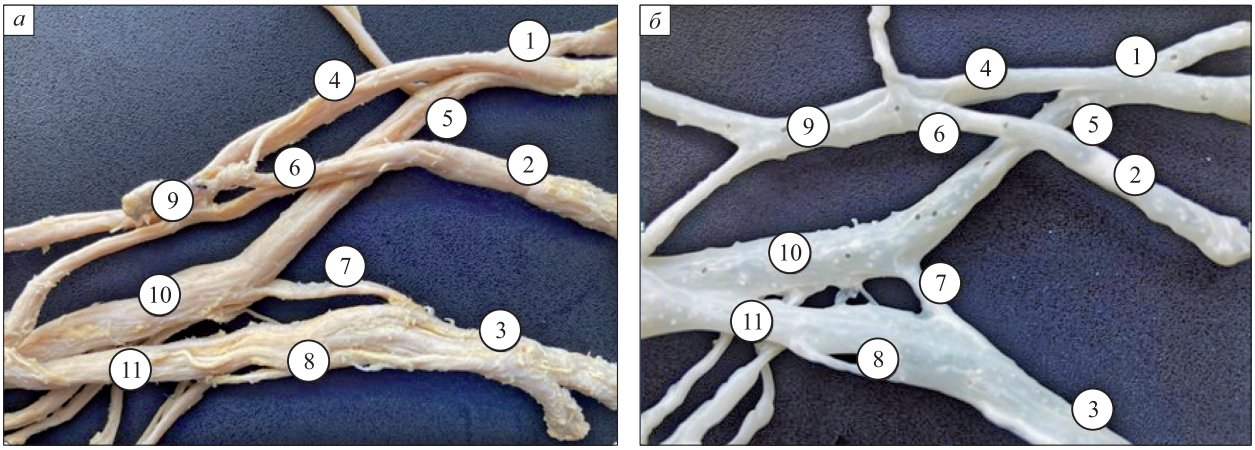


Рис. 1. *Препарат (а) и трехмерная полимерная модель (б) правого плечевого сплетения с эпиневрием; 1 – верхний, 2 – средний и 3 – нижний стволы, 4 – переднее и 5 – заднее разделения верхнего ствола, 6 – переднее разделение среднего ствола, 7 – заднее и 8 – переднее разделения нижнего ствола, 9 – латеральный, 10 – задний и 11 – медиальный пучки*

Fig. 1. *Preparation (a) and three-dimensional polymer model (б) of the right brachial plexus with epineurium; 1 – upper, 2 – middle and 3 – lower trunks, 4 – anterior and 5 – posterior divisions of the upper trunk, 6 – anterior division of the middle trunk, 7 – posterior and 8 – anterior divisions of the lower trunk, 9 – lateral, 10 – posterior and 11 – medial bundles*

Табл. 2. *Варианты строения препаратов и трехмерных полимерных моделей плечевого сплетения на перинервальном уровне (n = 22)*

Tabl. 2. *Variants of the structure of preparations and three-dimensional polymer models of the brachial plexus at the perineural level (n = 22)*

№	Код варианта: **Пучок**←Разделение–Ствол (Спинно-мозговой нерв)	Количество	
		Препарат	Модель
1	**ЛП**←ПР–ВС(С5, С6)+ПР–СС(С7); **МП**←ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С5, С6)+СС(С7)+ЗР–НС(С8, Th1)	9	9
2	**ЛП**←ПР–ВС(С5, С6)+**1ПР**–СС(С7); **МП**←**2ПР**–СС(С7)+ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С5, С6)+ЗР–СС(С7)+ЗР–НС(С8, Th1)	7	7
3	**ЛП**←ПР–ВС(С4, С5, С6)+ПР–СС(С7); **МП**←ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**←ЗР–ВС(С4, С5, С6)+ЗР–СС(С7)+ЗР–НС(С8, Th1)	3	3
4	**ЛП**←ПР–ВС(С4, С5, С6)+**1ПР**–СС(С7); **МП**←**2ПР**–СС(С7)+ПР–НС(С8, Th1); **ЗП**–ЗР–ВС(С4, С5, С6)+ЗР–СС(С7)+ЗР–НС(С8, Th1)	3	3

Примечание. **ЛП** – латеральный, **МП** – медиальный и **ЗП** – задний пучки, ПР – переднее и ЗР – заднее разделения, ВС – верхний, СС – средний и НС – нижний стволы, С4, С5, С6, С7, С8, Th1 – вентральные ветви спинно-мозговых нервов.

невральном уровне передние и задние разделения верхнего, среднего и нижнего стволов определяются у всех препаратов и трехмерных моделей ($p < 0,01$). Раздвоение переднего разделения среднего ствола встречается в 10 случаях (варианты 2, 4), что в 1,7 раза чаще, чем на эпиневральном (рис. 2). Добавочная веточка, отходящая от латеральная пучка к локтевому нерву, встречается в 5 раз чаще, чем у препаратов и моделей, покрытых эпиневрием (рис. 3).

Все трехмерные цифровые модели плечевого сплетения с помощью программы Chitubox Pro переведены в формат STL и в ручном режиме выстроены оси и плоскости для их последующего перемещения. Для проекции цифровой модели плечевого сплетения на кожу шеи и пояса верхней конечности конкретного пациента мы используем

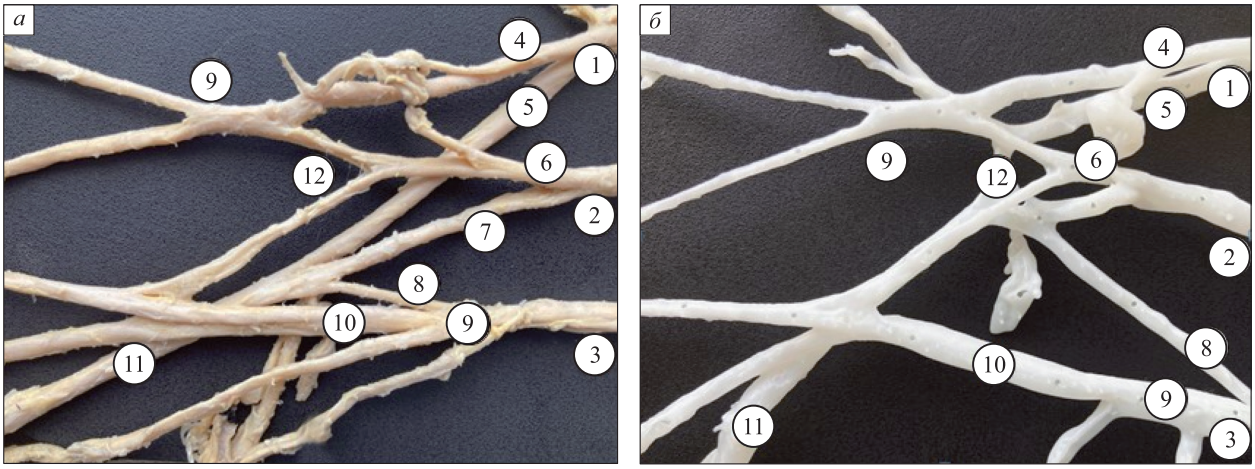


Рис. 2. *Вариант строения переднего разделения среднего ствола правого плечевого сплетения без эпиневрия на препарате (а) и трехмерной полимерной модели (б): 1 – верхний, 2 – средний и 3 – нижний стволы, 4 – переднее и 5 – заднее разделения верхнего ствола, 6 – переднее и 7 – заднее разделения среднего ствола, 8 – переднее и заднее разделения нижнего ствола, 9 – латеральный, 10 – медиальный и 11 – задний пучки, 12 – раздвоение переднего разделения среднего ствола*

Fig. 2. *A variant of the structure of the anterior division of the middle trunk of the right brachial plexus without an epineurium on the preparation (a) and a three-dimensional polymer model (б): 1 – upper, 2 – middle and 3 – lower trunks, 4 – anterior and 5 – posterior divisions of the upper trunk, 6 – anterior and 7 – posterior divisions of the middle trunk, 8 – anterior and posterior divisions of the lower trunk, 9 – lateral, 10 – medial and 11 – posterior bundles, 12 – bifurcation anterior division of the middle trunk*

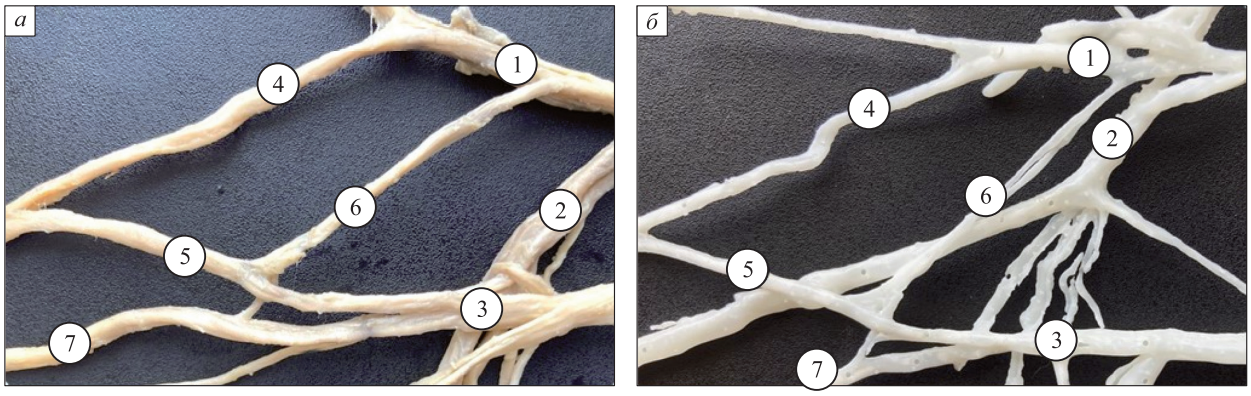


Рис. 3. *Вариант строения латерального пучка правого плечевого сплетения без эпиневрия на препарате (а) и трехмерной полимерной модели (б): 1 – латеральный, 2 – задний и 3 – медиальный пучки, 4 – латеральный и 5 – медиальный корешки срединного нерва, 6 – добавочная ветвь от латерального пучка к локтевому нерву, 7 – локтевой нерв*

Fig. 3. *A variant of the structure of the lateral bundle of the right brachial plexus without epineurium on the preparation (a) and a three-dimensional polymer model (б): 1 – lateral, 2 – posterior and 3 – medial bundles, 4 – lateral and 5 – medial roots of the median nerve, 6 – an additional branch from the lateral bundle to the ulnar nerve, 7 – ulnar nerve*

равные положительные (рис. 4, *а*), а для позиционирования в глубину раны, на ребра цифрового двойника – отрицательные значения смещения по оси аппликат (рис. 4, *б*). Позиционирование цифровых моделей плечевого сплетения в условиях дополненной и виртуальной реальностей легко редактируется в специальных программах, а во встроенных программах осуществляется их просмотр и проецирование с помощью AR-очков.

Обсуждение

Знание особенностей строения плечевого сплетения пациента является краеугольным камнем использования современных цифровых тех-

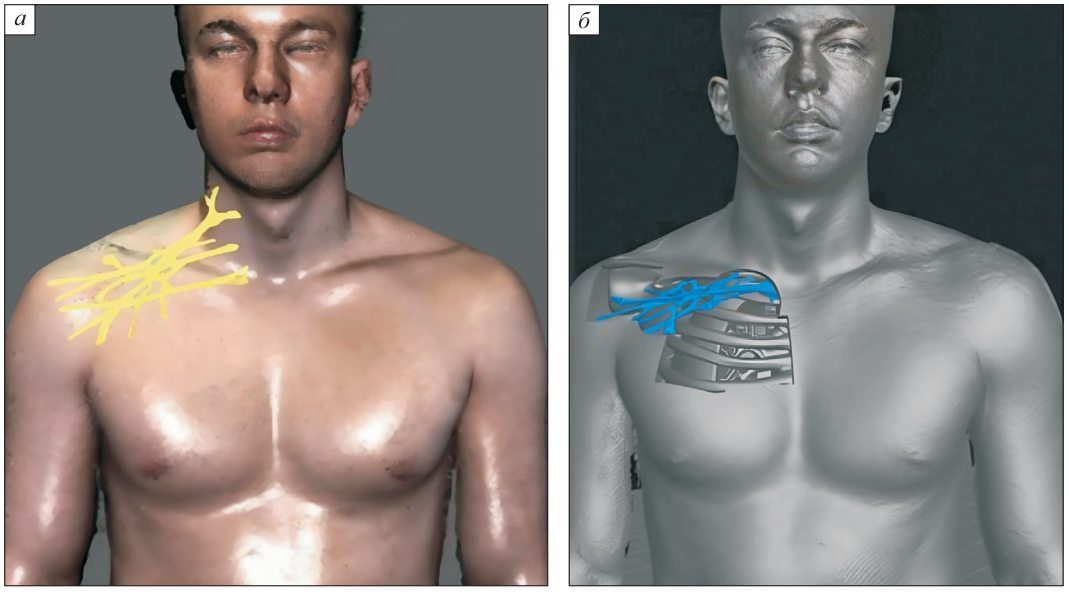


Рис. 4. *Проецирование цифровых трехмерных моделей плечевого сплетения на кожу пациента в условиях дополненной реальности (а) и в глубину, на ребра цифрового двойника, – в виртуальной реальности (б)*

Fig. 4. *Projection of digital three-dimensional models of the brachial plexus onto the patient's skin in augmented reality and in depth (a), onto the ribs of a digital twin in virtual reality (б)*

нологий в клинической практике [19, 20]. Визуализировать и создать цифровую модель плечевого сплетения конкретного больного на перинервальном уровне в настоящее время не представляется возможным. Для решения данной проблемы нами создан полный комплект (база) всех вариантов максимально детализированных и идентичных оригиналу трехмерных цифровых и полимерных моделей плечевого сплетения на эпи- и перинервальном уровнях. Количество вариантов строения препаратов и моделей отличается при наличии и отсутствии у плечевого сплетения эпиневрия. Это связано с тем, что эпиневрий плечевого сплетения обеспечивает взаимосвязь с окружающими структурами, особенно с такими динамичными, как сосуды, а периневрий – это внутренний соединительнотканный скелет [22]. Внешние взаимоотношения плечевого сплетения разнообразнее по характеру, направлению и силе, что способствует формированию большего количества вариантов [23]. Более выраженный эпиневрий маскирует внутреннюю разветвленную структуру и не позволяет выявить истинный вариант строения плечевого сплетения [24].

Созданная база цифровых моделей адаптирована к импорту результатов МРТ обследования конкретного пациента и визуализации его плечевого сплетения с помощью программы 3D-Slicer. Полученные данные анализируются, вариант строения идентифицируется по алгоритму: определение количества спинно-мозговых нервов, наличия заднего разделения у среднего и нижнего стволов, раздвоения переднего разделения верхнего ствола. Далее выбранный вариант плечевого сплетения автоматически загружается в программу AR-очков, проецируется на кожу и рану конкретного пациента в условиях дополненной реальности или пространственно позиционируется в теле цифрового двойника в условиях виртуальной реальности.

Заключение

Созданная база из 44 трехмерных цифровых и полимерных моделей семи и четырех вариантов строения плечевого сплетения на эпиневральном и перинервальном уровнях соответственно, проецирование их на конкретного пациента или цифрового двойника позволяют выполнять операции в условиях дополненной и виртуальной реальности.

Список литературы / References

1. Moldovanu C.G. Virtual and augmented reality systems and three-dimensional printing of the renal modeldnovel trends to guide preoperative planning for renal cancer. *Asian J. Urol.* 2024;11(4);521–529. doi: 10.1016/j.ajur.2023.10.004

2. Boul-Atarass I.L., Franco C.C., Sierra J.D.S., Monsalve J.C., Ruiz J.P. Virtual 3D models, augmented reality systems and virtual laparoscopic simulations in complicated pancreatic surgeries: state of art, future perspectives, and challenges. *Int. J. Surg.* 2025;111(3):2613–2623. doi: 10.1097/JS9.0000000000002231

3. Sullivan J., Skladman R., Varagur K. Tenenbaum E., Sacks J.L., Martin C., Gordon T., Murphy J., Moritz W.R., Sacks J.M. from augmented to virtual reality in plastic surgery: blazing the trail to a new frontier. *J. Reconstr. Microsurg.* 2024;40(5):398–406. doi: 10.1055/a-2199-3870

4. Barcali E., Iadanza E., Manetti L., Francia P., Nardi C., Bocchi L. Augmented reality in surgery: a scoping review. *Appl. Sci*. 2022;12(14):6890. doi: 10.3390/app12146890

5. Ock J., Moon S., Kim M., Ko B.S., Kim N. Evaluation of the accuracy of an augmented reality-based tumor-targeting guide for breast-conserving surgery. *Comput. Methods Programs Biomed*. 2024;245:108002. doi: 10.1016/j.cmpb.2023.108002

6. Naito K., Ohana M., Lequint T., Facca S., Liverneaux Ph. Brachial Plexus. *In: Telemicrosurgery: robot assisted microsurgery*. Paris: Springer, 2012. P. 123–136. doi: 10.1007/978-2-8178-0391-3

7. Gilcrease-Garcia B.M., Deshmukh S.D., Parsons M.S. Anatomy, imaging, and pathologic conditions of the brachial plexus. *RadioGraphics*. 2020;40(6):1686–1714. doi: 10.1148/rg.2020200012

8. Gesslbauer B., Hruby L.A., Roche A.D., Farina D., Blumer R., Aszmann O.C. Axonal components of nerves innervating the human arm. *Ann. Neurol*. 2017;82(3):396–408. doi: 10.1002/ana.25018

9. Davidson E.J., Tan E.T., Pedrick E.G., Sneag D.B. Brachial plexus magnetic resonance neurography technical challenges and solutions. *Invest. Radiol*. 2023;58(1):14–27. doi: 10.1097/RLI.0000000000000906

10. Riedel P., Riesner M., Wendt K., Assmann U. Data-Driven Digital Twins in Surgery utilizing Augmented Reality and Machine Learning: proc. conf., 2022 IEEE International Conference on Communications Workshops (ICC Workshops), IEEE; 2022. P. 580–585. doi: 10.1109/ICCWorkshops53468.2022.9814537

11. Shekouhi R., Chim H. Patient demographics, tumor characteristics, and outcomes following surgical treatment of benign and malignant brachial plexus tumors: a systematic review. *Int. J. Surg*. 2023;109(4):972–981. doi: 10.1097/JS9.0000000000000309

12. Zhao X., Zhao H., Zheng W., Gohritz A., Shen Y., Xu W. Clinical evaluation of augmented reality-based 3D navigation system for brachial plexus tumor surgery. *World J. Surg. Oncol*. 2024;22(1):20. doi: 10.1186/s12957-023-03288-z

13. Zhang Y., Li X., Liu Y., Sun Y., Duan L., Zhang Y., Shi R., Yu X., Peng Zh. 3D SHINKEI MR neurography in evaluation of traumatic brachial plexus. *Sci. Rep.* 2024;14(1):6268. doi: 10.1038/s41598-024-57022-0

14. Chaker S.C., Reddy A.P., King D., Manzanera E.I.V. Thayer W.P. Diffusion tensor imaging techniques and applications for peripheral nerve injury. *Ann. Plast. Surg*. 2024;93(3S):S113–S115. doi: 10.1097/SAP.0000000000004055

15. Colucci P.G., Gao M.A., Tan E.T., Queler S., Belanger M., Tsai J., Carrino J.A., Sneag D.B. Development of an interactive ultra-high resolution magnetic resonance neurography atlas of the brachial plexus and upper extremity peripheral nerves. *Clin. Imaging*. 2025;119:110400. doi: 10.1016/j.clinimag.2024.110400

16. van Hoof T., Gomes G.T., Audenaert E., Verstraete K., Kerckaert I., D'herde K. 3D computerized model for measuring strain and displacement of the brachial plexus following placement of reverse shoulder prosthesis. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2008;291(9):1173–1185. doi: 10.1002/ar.20735

17. van de Velde J., Bogaert S., Vandemaele P., Huysse W., Achten E., Leijnse J. De Neve W., van Hoof T. Brachial plexus 3D reconstruction from MRI with dissection validation: a baseline study for clinical applications. *Surg. Radiol. Anat*. 2016;38:229–236. doi: 10.1007/s00276-015-1549-x

18. Perruisseau-Carrier A., Bahlouli N., Bierry G., Vernet P., Facca S., Liverneaux P. Comparison between isotropic linear-elastic law and isotropic hyperelastic law in the finite element modeling of the brachial plexus. *Ann. Chirurg. Plast. Esthét*. 2017;62(6):664–668. doi: 10.1016/j.anplas.2017.03.002

19. Wake N., Lin Y., Ek Tan T., Sneag D.B., Ianucci S., Fung M. 3D printing of the brachial plexus and its osseous landmarks using magnetic resonance neurography for thoracic outlet syndrome evaluation. *J. 3D Print. Med*. 2024;10(1):36. doi: 10.1186/s41205-024-00239-6

20. Rosen J.M., Hong J., Klaudt-Moreau J., Podsednik A., Hentz V.R. Frontiers of brachial plexus injury: future revolutions in the field. *In: Brachial Plexus Injury – New Techniques and Ideas*. London, 2022. P. 145–163. doi: 10.5772/intechopen.99209

21. Горбунов Н.С., Кобер К.В., Каспаров Э.В., Ростовцев С.И. Вариантная анатомия и коды плечевого сплетения человека. *Казан. мед. ж.* 2023;104(1):62–71. doi: 10.17816/KMJ106979

Gorbunov N.S., Kober K.V., Kasparov E.V., Rostovtsev S.I. Variant anatomy and codes of the human brachial plexus. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2023;104(1):62–71. [In Russian]. doi: 10.17816/KMJ106979

22. Reina M.A., Boezaart A.P., Tubbs R.S., Zasimovich Y., Fernández-Domínguez M., Fernández P., Sala-Blanch X. Another (internal) epineurium: beyond the anatomical barriers of nerves. *Clin. Anat*. 2020: 33(2):199–206. doi: 10.1002/ca.23442

23. Leijnse J.N., Bakker B.S., D'Herde K. The brachial plexus – explaining its morphology and variability by a generic developmental model. *J. Anat*. 2020;236(5):862–882. doi: 10.1111/joa.13123

24. Qin B., Fu G., Yang J., Wang Y., Zhu Q., Liu X., Zhu J., Gu L. Microanatomy of the Separable Length of the C7. *J. Reconstr. Microsurg*. 2016;32(2):109–113. doi: 10.1055/s-0035-1563380

Сведения об авторах:

Горбунов Николай Станиславович, д.м.н., проф., ORCID: 0009-0003-2542-0247, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru
Кобер Кристина Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5209-182X, e-mail: k-kober@mail.ru
Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: rsimpn@scn.ru
Ростовцев Сергей Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1462-7379, e-mail: rostovcev.1960@mail.ru
Горбунов Дмитрий Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru
Лебедева Дарья Николаевна, ORCID: 0009-0004-6580-0591, e-mail: bolonevadasha@mail.ru
Галеева Ольга Павловна, ORCID: 0000-0001-5153-2566, e-mail: olenkagaleeva1951@mail.ru

Information about authors:

Nikolay S. Gorbunov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0009-0003-2542-0247, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru
Kristina V. Kober, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5209-182X, e-mail: k-kober@mail.ru
Eduard V. Kasparov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5988-1688, e-mail: rsimpn@scn.ru
Sergey I. Rostovtsev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1462-7379, e-mail: rostovcev.1960@mail.ru
Dmitry N. Gorbunov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5570-5425, e-mail: Dr_gorbunov@mail.ru
Darya N. Lebedeva, ORCID: 0009-0004-6580-0591, e-mail: bolonevadasha@mail.ru
Olga P. Galeeva, ORCID: 0000-0001-5153-2566, e-mail: olenkagaleeva1951@mail.ru

Поступила в редакцию 27.05.2025
После доработки 17.06.2025
Принята к публикации 22.09.2025

Received 27.05.2025
Revision received 17.06.2025
Accepted 22.09.2025

УДК 579.26/57.041 DOI: 10.18699/SSMJ20250515
Оригинальное исследование / Research article

Взаимосвязь кишечного микробиома с сывороточными молекулами средней массы у женщин в менопаузе

Н.Е. Гаращенко, Н.В. Семёнова, Н.Л. Белькова, О.А. Никитина, Е.А. Новикова, Н.Е. Смурова, Е.С. Клименко, С.И. Колесников, А.С. Лесная, Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме

В менопаузу состав микробиоты кишечника претерпевает изменения. В это же время возникает возрастной дефицит половых гормонов, что считается основой развития метаболических нарушений, в том числе окислительного и карбонильного стресса, а это может быть одной из причин изменения содержания молекул средней массы (МСМ). Цель исследования – установить взаимосвязь между уровнем МСМ и представителями микробиоты кишечника у женщин в менопаузе. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 98 женщин, соответствующих следующим критериям: возраст от 45 до 69 лет, аменорея или нарушения менструального цикла, уровень антимюллерова гормона менее 1,2 нг/мл. Критерии исключения: обострение хронических и наличие инфекционных заболеваний, сахарный диабет, прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев. Количественную оценку состояния микробиоты кишечника проводили с применением коммерческой тест-системы «Колонофлор-16 (премиум)» методом ПЦР. Содержание МСМ оценивали в сыворотке крови спектрофотометрически при длинах волн 238, 254, 260 и 280 нм с последующим расчетом коэффициентов распределения. **Результаты.** Выявлено наличие линейной зависимости между уровнем МСМ и составом микробиоты кишечника: увеличение общей бактериальной массы, а также количество в образцах кала *Bacteroides* spp., *Roseburia inulinivorans* положительно коррелирует с содержанием МСМ, определяемых на всех длинах волн. Бактериальные показатели также ассоциированы с коэффициентами распределения 238/260 и 238/280. **Заключение.** У женщин в менопаузе уровень МСМ взаимосвязан с количественными параметрами микробиоты кишечника и отдельных ее представителей, однако изменения данных показателей нельзя однозначно трактовать как патологические, поскольку это может быть частью естественных физиологических процессов.

Ключевые слова: средние молекулы, кишечный микробиом, менопауза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Семёнова Н.В., e-mail: natkor_84@mail.ru
Для цитирования. Гаращенко Н.Е., Семёнова Н.В., Белькова Н.Л., Никитина О.А., Новикова Е.А., Смурова Н.Е., Клименко Е.С., Колесников С.И., Лесная А.С., Колесникова Л.И. Взаимосвязь кишечного микробиома с сывороточными молекулами средней массы у женщин в менопаузе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):181–187. doi: 10.18699/SSMJ20250515

Interrelationships between gut microbiome and serum medium mass molecules in menopausal women

N.E. Garashchenko, N.V. Semenova, N.L. Belkova, O.A. Nikitina, E.A. Novikova, N.E. Smurova, E.S. Klimenko, S.I. Kolesnikov, A.S. Lesnaya, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16

Abstract

During menopause, the composition of the gut microbiota undergoes changes. At the same time, age-related deficiency of sex hormones occurs, which is considered the basis for the development of metabolic disorders, including oxidative and carbonyl stress, and this may be one of the reasons for the change in the medium mass molecules (MMM) content.

Aim of the study was to establish the relationship between the MMM level and representatives of the gut microbiota in menopausal women. **Material and methods.** The study involved 98 women who met the following criteria: age from 45 to 69 years, amenorrhea or menstrual irregularities, anti-Müllerian hormone level less than 1.2 ng/ml. Exclusion criteria: exacerbation of chronic and presence of infectious diseases, diabetes mellitus, taking antibacterial drugs during the last three months. A quantitative assessment of the state of the gut microflora was performed using the test system Kolonoflor-16 (premium) by PCR. The MMM content was assessed in blood serum by a spectrophotometry at 238, 254, 260 and 280 nm with subsequent calculation of distribution ratio. **Results.** The presence of a linear relationship between the MMM content and the gut microbiome composition was revealed: an increase in the total bacterial mass, as well as the content of *Bacteroides* spp., *Roseburia inulinivorans* in fecal samples, positively correlates with the MMM level determined at all wavelengths. Bacterial indicators are also associated with distribution ratio 238/260 and 238/280. **Conclusions.** In menopausal women, the MMM level is interconnected with the volume of gut microbiota and the content of its individual representatives, however, changes in these indicators cannot be unambiguously interpreted as pathological, since this can be part of natural physiological processes.

Key words: medium mass molecules, gut microbiome, menopause.

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

Correspondence author. Semenova N.V., e-mail: natkor_84@mail.ru

Citation. Garashchenko N.E., Semenova N.V., Belkova N.L., Nikitina O.A., Novikova E.A., Smurova N.E., Klimenko E.S., Kolesnikov S.I., Lesnaya A.S., Kolesnikova L.I. Interrelationships between gut microbiome and serum medium mass molecules in menopausal women. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):181–187. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250515

Введение

Менопауза – период между началом нарушения репродуктивной функции и полным ее угасанием, свидетельствующий об интенсификации регрессивных процессов в организме. Период менопаузальных изменений – один из критических моментов в жизни женщины, которые происходят в организме на фоне изменения гормонального фона. Показано, что различия в метаболизме и уровнях эстрогенов связаны с изменениями микробного разнообразия кишечника [1, 2]. Естественно предположить, что состав микробиоты кишечника в менопаузу претерпевает значительные изменения, но исследования в данной области немногочисленны [3, 4]. Кишечный микробиом может оказывать влияние на состояние организма, в том числе посредством изменения окислительно-восстановительного баланса, модуляции синтеза ферментов с про- и антиоксидантной активностью. Не исключено и взаимовлияние указанных процессов и микробиома [5–7].

Именно возрастной дефицит половых гормонов считается причиной развития метаболических нарушений, в том числе окислительного и карбонильного стресса [8, 9], что может стать причиной клеточных нарушений и соответствующего изменения содержания молекул средней массы (МСМ) – группы биологически активных веществ пептидной природы с молекулярной массой более 500 Да [10]. На современном этапе МСМ рассматриваются в качестве маркера эндогенной интоксикации, изучается их роль в патогенезе различных состояний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и др. [11–15].

Существует мнение, согласно которому эндогенная интоксикация является этиологическим фактором синдрома системного воспалительного ответа [16]. МСМ структурно схожи с регуляторными пептидами и способны связывать и блокировать клеточные рецепторы, изменяя внутриклеточный метаболизм [17]. В этой связи представляет интерес установление взаимосвязи между уровнем МСМ и представителями микробиоты кишечника у женщин в менопаузе, что и стало целью настоящего исследования.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 98 женщин, соответствующих следующим критериям: возраст от 45 до 69 лет, аменорея или нарушения менструального цикла, заключающиеся в стабильных колебаниях (от 7 дней и выше) по продолжительности последовательных циклов, уровень антимюллерова гормона не превышает 1,2 нг/мл. Критерии исключения: обострение хронических и наличие инфекционных заболеваний, сахарный диабет, прием антибактериальных препаратов в течение трех последних месяцев. Информированное согласие о добровольном участии в исследовании, утвержденное в составе протокола исследования Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (вы-

писка из заседания № 3.1.3 от 28.09.2022), было предварительно подписано всеми участниками исследования. В работе соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2024 ред.).

Кровь для исследования забирали из локтевой вены в раннее утреннее время натощак в соответствии с общепринятыми требованиями. Содержание МСМ оценивали в сыворотке крови на спектрофотометре СФ-2000 по рекомендациям В.Б. Гаврилова и соавт. [18]. Измерение проводили на следующих длинах волн 238, 254, 260 и 280 нм. Уровень фракции выражали в условных единицах (у.е.) оптической плотности. Также рассчитывали коэффициенты 238/260, 238/280 и 280/254. Фекалии собирали в пробирки с металлическими шариками с целью гомогенизации материала (ZR BashingBead Lysis Tubes, Zymo Research, США), ДНК выделяли с использованием коммерческого набора Stool Genomic DNA Kit (CWBIO, Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Количественную оценку состояния микробиоты кишечника проводили с применением тест-системы «Колонофлор-16 (премиум)» (АльфаЛаб, Россия) методом ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени.

Статистические исследования проводили на платформе R Studio, версия 2024.12.1, сборка 563 для Windows. Для построения изображений применяли пакет ggplot2 и gridExtra. В качестве теста на нормальность использовали критерий Шапиро – Уилка. Показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) для распределений, значимо отличающихся от нормального, и в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M ± σ) для выборок, распределенных по нормальному закону. Расчет линейной регрессионной модели произведен при помощи стандартных средств языка R. Коэффициент корреляции Спирмена рассчитан с использованием пакета coin. Критический уровень значимости заявлен на уровне 0,05.

Результаты

Содержание МСМ и коэффициенты распределения фракций представлены в табл. 1, состав и структура кишечной микробиоты – в табл. 2. На следующем этапе был проведен анализ корреляции количественных показателей состава микробиоты кишечника с уровнем фракции МСМ. Установлено, что количество *Bacteroides* spp., *R. inulinivorans* и общая бактериальная масса слабо положительно коррелируют с изменением показателей эндогенной интоксикации на всех длинах волн (табл. 3). Помимо корреляции с уровнем фракции МСМ, обнаружена статистически значимая ассоциация приведенных бактериальных показателей (*Bacteroides* spp., *R. inulinivorans*) с рассчитанными коэффициентами 238/260 (r = 0,29, p = 0,004; r = 0,29, p = 0,004 соответственно) и 238/280 (r = 0,29, p = 0,005; r =0,25, p = 0,013 соответственно), в то время как коэффициент 280/254 не показал статистически значимую взаимосвязь ни с одним из указанных показателей микробиоты.

Обсуждение

У пожилых людей, как правило, выявляется более низкое общее таксономическое разнообразие микробиомов, чем у молодых, и более высокая распространенность Bacteroidota [19]. В данном исследовании не выявлено корреляции между возрастом пациенток и количеством *Bacteroides* spp., как и корреляции между возрастом и уровнем МСМ. Однако полученные данные об ассоциации уровня МСМ с составом микробиоты кишечника в целом и *Bacteroides* spp. в частности позволяют предположить наличие продуктов метаболизма бактерий в составе МСМ. Это подтверждается сведениями о том, что представители данного рода синтезируют группу ферментов, вызывающих деструкцию белковых молекул [20].

Существует мнение, что об эндогенной интоксикации свидетельствует дисбаланс определенных веществ. Для его оценки используются коэффициенты, рассчитываемые по показателям отношения уровня МСМ, определенных на разных длинах волн. Полученные коэффициенты рассматриваются как значимая характеристика развития и тяжести патологических процессов. Пептидно-нуклеотидный коэффициент 238/260 говорит о соотношении сдвигов в содержании пептидов, а коэффициент ароматичности 238/280

Таблица 1. *Содержание МСМ и коэффициенты распределения в исследуемой группе*

Table 1. *MMM concentration and distribution ration in the samples*

Параметр	Значение
МСМ 238 нм, у. е.	0,0831 [0,0501; 0,1187]
МСМ 254 нм, у. е.	0,1316 [0,1153; 0,1517]
МСМ 260 нм, у. е.	0,1539 [0,1383; 0,1792]
МСМ 280 нм, у. е.	0,2989 [0,2490; 0,3391]
Коэффициент 238/260	0,5306 ± 0,2196
Коэффициент 238/280	0,2855 ± 0,1186
Коэффициент 280/254	2,2196 ± 0,2340

Таблица 2. *Количественные показатели кишечного микробиоценоза, lg(КОЕ/г кала)*

Table 2. *Quantitative characteristics of gut microbiome, lg(CFU/g faeces)*

Показатель	Значение	Референтное значение
Общая бактериальная масса	13,00 [12,70 ;13,30]	11–13
Lactobacillus spp.	6,90 [6,48; 6,70]	7–8
Bifidobacterium spp.	11,00 [10,30; 11,67]	9–10
Escherichia coli	8,95 [8,30; 9,70]	6–8
Bacteroides spp.	12,78 [12,48; 13,00]	9–12
Faecalibacterium prausnitzii	12,00 [11,70; 12,30]	8–11
Bacteroides thetaomicron	8,48 [0,00; 9,73]	Допустимо любое количество
Akkermansia muciniphila	9,80 [6,97;11,23]	Не более 11
Enterococcus spp.	0,00 [0,00; 5,48]	Не более 8
E. coli энтеропатогенная	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
Klebsiella pneumoniae	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
Klebsiella oxytoca	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
Candida spp.	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
Staphylococcus aureus	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
Clostridium difficile	0,00 [0,00; 0,00]	–
Clostridium perfringens	0,00 [0,00; 5,70]	–
Proteus vulgaris P. mirabilis	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
Citrobacter spp.	0,00 [0,00; 0,00]	Не более 4
Enterobacter spp.	0,00 [0,00; 7,60]	Не более 4
Fusobacterium nucleatum	0,00 [0,00; 3,75]	–
Parvimonas micra	0,00 [0,00; 6,43]	–
Salmonella spp.	0,00 [0,00; 0,00]	–
Shigella spp.	0,00 [0,00; 0,00]	–
Blautia spp.	8,39 [0,00; 9,70]	8–11
Acinetobacter spp.	7,30 [6,97; 7,67]	Не более 6
Streptococcus spp.	7,60 [6,60; 8,70]	Не более 8
Eubacterium rectale	10,95 [10,30; 11,48]	8–11
Roseburia inulinivorans	10,78 [10,00; 11,30]	8–10
Prevotella spp.	9,54 [7,48; 11,57]	Не более 11
Methanobrevibacter smithii	6,60 [0,00; 8,95]	Не более 10
Methanosphaera stadmanae	0,00 [0,00; 5,98]	Не более 6
Ruminococcus spp.	7,81 [6,48; 8,99]	Не более 11

характеризует соотношение хроматофоров ароматической и неароматической природы [21]. Снижение коэффициента ароматичности может указывать на активность процессов синтеза клетками биологически активных соединений, а пептидно-нуклеотидного коэффициента – на накопление в организме продуктов метаболизма, обладающих токсическим влиянием (продукты неполного распада белков и гидрофобные токсины).

Полученные нами результаты показали, что существует корреляция между вышеупомянутыми коэффициентами и общей бактериальной массой кишечника, а также содержанием *Bacteroides* spp. и *R. inulinivorans*. Таким образом, можно предположить, что микробиота кишечника вносит серьезный вклад в формирование дисбаланса

Таблица 3. *Результаты корреляционного анализа*

Table 3. *Rank correlation test results*

Параметр	Коэффициент корреляции	*p*
Общая бактериальная масса и МСМ 238 нм	0,27	0,007
Общая бактериальная масса и МСМ 254 нм	0,32	0,001
Общая бактериальная масса и МСМ 260 нм	0,32	0,002
Общая бактериальная масса и МСМ 280 нм	0,31	0,001
Bacteroides spp. и МСМ 238 нм	0,33	0,001
Bacteroides spp. и МСМ 254 нм	0,32	0,001
Bacteroides spp. и МСМ 260 нм	0,34	0,001
Bacteroides spp. и МСМ 280 нм	0,33	0,001
Roseburia inulinivorans и МСМ 238 нм	0,31	0,002
Roseburia inulinivorans и МСМ 254 нм	0,29	0,003
Roseburia inulinivorans и МСМ 260 нм	0,29	0,004
Roseburia inulinivorans и МСМ 280 нм	0,34	0,001

Примечание. Представлены только статистически значимые корреляции.

веществ, характеризующих эндогенную интоксикацию. Известно, что *Bacteroides* spp. продуцируют большое количество метаболитов, многие из которых по своим характеристикам подходят под определение МСМ: разнообразные пептиды, содержащие более трех аминокислот в составе, нуклеотиды, жирные кислоты [20]. Важно отметить, что короткоцепочечные жирные кислоты имеют массу, едва превышающую 100 Да, и относятся к молекулам низкой массы [22]. Основными метаболитами *R. inulinivorans* считаются бутират и пропионат – короткоцепочечные жирные кислоты [23]. Однако поскольку род *Bacteroides* и изучаемый вид *R. inulinivorans* являются представителями нормальной анаэробной микробиоты, существует вероятность, что изменение уровня МСМ не всегда свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации, а может быть лишь показателем физиологических изменений в ходе жизненного цикла.

Для дальнейшего изучения взаимосвязи между кишечным микробиомом и маркерами эндогенной интоксикации необходимо установить качественный и количественный состав группы объектов, называемых МСМ.

Заключение

Уровень показателей эндогенной интоксикации взаимосвязан с количественными параметрами микробиоты кишечника и отдельных ее представителей у женщин в менопаузе. Однако изменения данных показателей нельзя однозначно трактовать в контексте патологических нарушений организма – возможно, они являются частью естественных физиологических процессов.

Список литературы / References

1. Fuhrman B.J., Feigelson H.S., Flores R., Gail M.H., Xu X., Ravel J., Goedert J.J. Associations of the fecal microbiome with urinary estrogens and estrogen metabolites in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(12):4632–4640. doi: 10.1210/jc.2014-2222

2. Flores R., Shi J., Fuhrman B., Xu X., Veenstra T.D., Gail M.H., Gajer P., Ravel J., Goedert J.J. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J. Transl. Med*. 2012;10:253. doi: 10.1186/1479-5876-10-253

3. Schreurs M.P.H., de Vos van Steenwijk P.J., Romano A., Dieleman S., Werner H.M.J. How the gut microbiome links to menopause and obesity, with possible implications for endometrial cancer development. *J. Clin. Med.* 2021;10(13):2916. doi: 10.3390/jcm10132916

4. Bradley E., Haran J. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2359677. doi: 10.1080/19490976.2024.2359677

5. Semenova N., Garashchenko N., Kolesnikov S., Darenskaya M., Kolesnikova L. Gut microbiome interactions with oxidative stress: mechanisms and consequences for health. *Pathophysiology*. 2024;31(3):309–330. doi: 10.3390/pathophysiology31030023

6. Ni Q., Zhang P., Li Q., Han Z. Oxidative stress and gut microbiome in inflammatory skin diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;10:849985. doi: 10.3389/fcell.2022.849985

7. Jose S., Bhalla P., Suraishkumar G.K. Oxidative stress decreases the redox ratio and folate content in the gut microbe, Enterococcus durans (MTCC 3031). *Sci. Rep.* 2018;8(1):12138. doi: 10.1038/s41598-018-30691-4

8. Brichagina A.S., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Age-related menopause and carbonyl stress. *Adv. Gerontol.* 2022;12(4):456–462. doi: 10.1134/S2079057022040051

9. Семёнова Н.В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы). *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2014;(2):120–125.

Semyonova N.V. Oxidative stress and menopause (review of literature). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;(2):120–125. [In Russian]

10. Zheng G., Cao J., Wang X.H., He W., Wang B. The gut microbiome, chronic kidney disease, and sarcopenia. *Cell Commun. Signal.* 2024;22(1):558. doi: 10.1186/s12964-024-01922-1

11. Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В. Значимость уровня молекул средней массы в плазме крови как показателя эндогенной интоксикации в прогнозировании гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2024;25(1):66–72. doi:10.24412/2686-7338-2024-1-66-72

Pshenichnaya E.V., Astaf'eva E.V. The significance of the level of average weight molecules in blood plasma, as an indicator of endogenous intoxication, in predicting glomerulonephritisis in children with hemorrhagic vasculitis. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*. 2024;25(1):66–72. [In Russian]. doi:10.24412/2686-7338-2024-1-66-72

12. Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Показатели эндогенной интоксикации и липопероксидации в динамике лечения α-липоевой кислотой мужчин с диабетической нефропатией в стадии микроальбуминурии. *Клин. нефролог.* 2021;13(3):38–43. doi: 10.18565/nephrology.2021.3.38-43

Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I. Indicators of endogenous intoxication and lipid peroxidation in the dynamics of treatment with α -lipoic acid in men with diabetic nephropathy at the stage of microalbuminuria. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2021;13(3):38–43. [In Russian]. doi: 10.18565/nephrology.2021.3.38-43

13. Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина П.Н. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Мед. сов*. 2022;(17):106–115. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115

Prokofieva T.V., Polunina O.S., Polunina E.A., Sevostyanova I.V., Voronina P.N. Assessment of endogenous intoxication based on the study of medium and low molecular weight substances in patients with myocardial infarction against a background of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology*. 2022;(17):106–115. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-17-106-115

14. Семёнова Н.В., Никитина О.А., Новикова Е.А., Карачева А.Н., Марянян А.Ю., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Колесникова Л.И. Показатели эндогенной интоксикации в динамике неосложненной беременности. Молекулы средней массы и продукты липопероксидации. *Бюл. эксперим. биол. и мед*. 2024;178(11):605–609. doi: 10.47056/0365-9615-2024-178-11-605-609

Semenova N.V., Nikitina O.A., Novikova E.A., Karacheva A.N., Marianian A.Yu., Kolesnikov S.I., Labygina A.V., Kolesnikova L.I. Indicators of endogenous intoxication in uncomplicated pregnancy. Medium-weight molecules and lipid peroxidation products. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2025;178(5):643–646. doi: 10.1007/s10517-025-06390-2

15. Nongnuch A., Kitiyakara C., Sappadungsuk S., Sathirapongsasuti N., Vipattawat K., Zhang P., Davies N., Davenport A. Pilot study to investigate differences in middle molecules, oxidative stress and markers of peripheral vascular disease in patients treated by high flux haemodialysis and haemodiafiltration. *PLoS ONE.* 2021;16(10):e0258223. doi: 10.1371/journal.pone.0258223

16. Барсукова М.А., Дмитриев Л.С., Якубенко Е.Д., Хомутов Е.В. Оптимизация режима осаждения белков при определении молекул средней массы как маркера эндогенной интоксикации. *Университетская клиника*. 2021;(1):46. doi: 10.26435/uc.v0i1(38).656

Barsukova M.A., Dmitriev L.S., Yakubenko E.D., Khomutov E.V. Optimization of the protein deposition regime in determining average mass molecules as a marker of endogenous intoxication. *Universitetskaya klinika = University Clinic*. 2021;(1):46. [In Russian]. doi: 10.26435/uc.v0i1(38).656

17. Бельская Л.В., Косенок В.К., Массард Ж., Завьялов А.А. Состояние показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации у больных раком легкого. *Вестн. РАМН*. 2016;71(4):313–322. doi: 10.15690/vramn712

Belskaya L.V., Kosenok V.K., Massard Zh., Zav'yalov A.A. Status indicators of lipid peroxidation and endogenous intoxication in lung cancer patients. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(4):313–322. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn712

18. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А., Конев С.В., Алейникова О.В. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови. *Клин. лаб. диагност*. 1999;(2):13–17.

Gavrilov V.B., Bidula M.M., Furmanchuk D.A., Konev S.V., Aleinikova O.V. Evaluation of intoxication of the body by the imbalance between the accumulation and binding of toxins in the blood plasma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 1999;(2):13–17. [In Russian]

19. Ling Z., Liu X., Cheng Y., Yan X., Wu S. Gut microbiota and aging. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022;62(13):3509–3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054

20. Fernandez-Cantos M.V., Babu A.F., Hanhineva K., Kuipers O.P. Identification of metabolites produced by six gut commensal Bacteroidales strains using non-targeted LC-MS/MS metabolite profiling. *Microbiol. Res.* 2024;283:1–11. doi: 10.1016/j.micres.2024.127700

21. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной интоксикации при распространенном перитоните. *Клин. лаб. диагност*. 2004;(10):20.

Yudakova O.V., Grigoryev E.V. The intensity of lipid peroxidation and of antioxidant activity and the level of average-weight molecules as indicators of endogenous intoxication in generalized peritonitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004;(10):20. [In Russian].

22. Tomás-Pejó E., González-Fernández C., Greses S., Kennes C., Otero-Logilde N., Veiga M.C., Bolzonella D., Müller B., Passoth V. Production of short-chain fatty acids (SCFAs) as chemicals or substrates for microbes to obtain biochemicals. *Biotechnol. Biofuels Bioprod.* 2023;16(1):96. doi: 10.1186/s13068-023-02349-5. doi: 10.1186/s13068-023-02349-5

23. Wang J., Zhu N., Su X., Gao Y., Yang R. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis. *Cells.* 2023;12(5):793. doi: 10.3390/cells12050793

Сведения об авторах:

Гаращенко Надежда Евгеньевна, e-mail: nadzelin@mail.ru
Семёнова Наталья Викторовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Белькова Наталья Леонидовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9720-068X, e-mail: nlbelkova@gmail.com
Никитина Ольга Андреевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru
Новикова Елизавета Анатольевна, ORCID: 0009-0001-1207-3309, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru
Смурова Надежда Евгеньевна, ORCID: 0009-0004-3614-6631, e-mail: nadinasmurova@mail.ru
Клименко Елизавета Станиславовна, ORCID: 0000-0003-0979-8816, e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com
Колесников Сергей Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-2124-6328, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com
Лесная Анастасия Сергеевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1055-4608
Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Nadezhda E. Garashchenko, e-mail: nadzelin@mail.ru
Natalia V. Semenova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-6512-1335, e-mail: natkor_84@mail.ru
Natalia L. Belkova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9720-068X, e-mail: nlbelkova@gmail.com
Olga A. Nikitina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1926-9694, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru
Elizaveta A. Novikova, ORCID: 0009-0001-1207-3309, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru
Nadezhda E. Smurova, ORCID: 0009-0004-3614-6631, e-mail: nadinasmurova@mail.ru
Elizaveta S. Klimenko, ORCID: 0000-0003-0979-8816, e-mail: klimenko.elizabet@gmail.com
Sergey I. Kolesnikov, doctor of medical sciences, professor, academician RAS, ORCID: 0000-0003-2124-6328, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com
Anastasia S. Lesnaya, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1055-4608, e-mail: tasi121212@mail.ru
Lyubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician RAS,, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 23.04.2025
После доработки 19.06.2025
После повторной доработки 04.09.2025
Принята к публикации 06.09.2025

Received 23.04.2025
Revision received 19.06.2025
Second revision received 04.09.2025
Accepted 06.09.2025

УДК 617-001.4:303.722.2 DOI: 10.18699/SSMJ20250516
Оригинальное исследование / Research article

Применение факторного анализа при оценке эффективности лечения ран

А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин, Е.С. Мишина, Л.В. Жиляева, Б.С. Суковатых, В.Н. Мишустин, Н.Н. Григорьев

Курский государственный медицинский университет Минздрава России
305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Резюме

Несмотря на развитие хирургии, проблема лечения ран остается актуальной на сегодняшний день. Эффективность терапии, как правило, оценивается по ряду параметров, и действие препарата может быть неодинаковым в отношении каждого из них. В этой связи необходимо применять методы статистического анализа, которые позволяют уменьшить размерность изучаемых показателей и выделить коррелирующие между собой и играющие ключевую роль в оценке эффективности лечения. Цель исследования – в эксперименте оценить эффективность лечения ран на основании факторного анализа. **Материал и методы**. На модели асептической, инфицированной и гнойно-некротической раны у крыс линии Вистар изучали течение раневого процесса с использованием следующих параметров: локальная температура, площадь раны, скорость уменьшения размера раны, содержание креатинина, мочевины, активность АлАТ, АсАТ, уровень гидроксипролина в тканях раны, морфометрические показатели клеточного состава и уровень обсемененности ран. Эффективность предложенных раневых покрытий оценивали с помощью факторного анализа (метода главных компонент). Полученные в ходе анализа переменные (главные компоненты) были нормированы, а затем ранжированы с разделением на квартили. **Результаты и их обсуждение**. Установлено, что значимость первого фактора в 1,9–4,2 раза больше, чем остальных факторов, что делало его наиболее весомым при последующем ранжировании нормированных переменных. Так, животные в группах, где лечение проводили хитозан-коллагеновыми комплексами с серебром или с лидокаином и диоксидином (соответственно в отношении асептической и инфицированной раны), по первому фактору всегда попадали в группу с отличным и хорошим результатом, а животные, которым назначали хитозан-коллагеновые комплексы с серебром и химотрипсином, – в 70–100 % случаев. **Заключение**. Применение факторного анализа позволило снизить размерность исследуемых параметров, выделить наиболее важные из них и сгруппировать показатели в соответствии с силой их корреляции. На разных сроках раневого процесса в факторы были объединены разные параметры, что также следует учитывать при выделении значимых маркеров на разных этапах раневого процесса.

Ключевые слова: лечение ран, факторный анализ, асептическая рана, инфицированная рана, гнойно-некротическая рана, статистический анализ, хитозан, коллаген, раневой процесс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Григорьян А.Ю., e-mail: arsgrigorian@mail.ru

Для цитирования. Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Мишина Е.С., Жиляева Л.В., Суковатых Б.С., Мишустин В.Н., Григорьев Н.Н. Применение факторного анализа при оценке эффективности лечения ран. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):188–198. doi: 10.18699/SSMJ20250516

Application of factor analysis in assessing the effectiveness of wound treatment

A.Yu. Grigoryan, A.I. Bezhin, E.S. Mishina, L.V. Zhilyaeva, B.S. Sukovatykh, V.N. Mishustin, N.N. Grigoriev

Kursk State Medical University of Minzdrav of Russia
305041, Kursk, Karla Marksa st., 3

Abstract

Despite the development of surgery, the problem of wound treatment remains relevant today. The effectiveness of therapy is usually assessed by a number of parameters, and the effect of the drug may not be the same in relation to each of them. Therefore, in this regard, it is necessary to apply statistical analysis methods that allow us to reduce the dimensionality of the studied indicators and to identify those that correlate with each other and play a key role in assessing the effectiveness of treatment. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of wound treatment based on factor analysis in experiment. **Material and methods**. The course of the wound process was studied using the following parameters on the model of aseptic, infected and purulent-necrotic wounds in Wistar rats: local temperature, wound area, wound size reduction rate, content of creatinine, urea, alanine and aspartate aminotransferase activity, hydroxyproline level in wound tissues, wound morphometric parameters and contamination level. The efficacy of the proposed wound dressings was assessed using factor analysis, namely principal component analysis. The resulting principal components were standardized and subsequently categorized into quartiles. **Results and discussion**. It was found that the significance of the first factor was 1.9–4.2 times greater than the other factors, which made it the most significant in the subsequent ranking of the normalized variables. Thus, animals in the groups where the treatment was carried out with chitosan-collagen complexes with silver or with lidocaine and dioxidine (respectively in relation to the aseptic and infected wound) always fell into the group with excellent and good treatment results according to the first factor, and the animals receiving chitosan-collagen complexes with silver and chymotrypsin – in 70–100 %. **Conclusions**. The use of factor analysis allowed us to reduce the dimensionality of the parameters under study, identify the most important of them and group indicators according to the strength of their correlation. At different stages of the wound healing process, different parameters were combined into factors, which should also be considered when identifying significant markers at different stages of the wound healing process.

Key words: wound healing, factor analysis, aseptic wound, infected wound, purulent-necrotic wound, statistical analysis, chitosan, collagen, wound healing process.

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

Correspondence author. Grigoryan A.Yu., e-mail: arsgrigorian@mail.ru

Citation. Grigoryan A.Yu., Bezhin A.I., Mishina E.S., Zhilyaeva L.V., Sukovatykh B.S., Mishustin V.N., Grigoriev N.N. Application of factor analysis in assessing the effectiveness of wound treatment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):188–198. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250516

Введение

Частота хирургической инфекции кожи и мягких тканей не имеет тенденции к снижению и остается на стабильном уровне на протяжении многих лет [1, 2]. В системе амбулаторного звена обращаемость по поводу контаминированных и инфицированных ран достигает 60 %, а частота гнойно-некротических осложнений составляет до 45 %, приводя к инвалидности и летальности в 25–50 % случаев [3, 4]. Таким образом, имеется необходимость разработки и внедрения новых высокоэффективных раневых покрытий [2–4]. Как правило, на начальном этапе необходимо проводить исследование на лабораторных животных с моделированием того или иного вида раны (асептическая, инфицированная, гнойно-некротическая), а также сравнивать данные, полученные для опытной и контрольной групп. На этапе сравнения могут возникнуть трудности с интерпретацией полученных результатов, так как исследователь использует не один, а целый ряд параметров для определения эффективности лечения. В таком случае может возникать ситуация, когда по разным показателям преимущество имеет либо опытная, либо контрольная группа. Как определить, на какой параметр ориентироваться, какой важнее? На наш взгляд, для разрешения данной ситуации целесообразно использовать факторный анализ, который позволяет сгруппировать изучаемые маркеры в соответствии с их корреляцией и определить ведущие факторы.

Цель исследования – в эксперименте оценить эффективность лечения ран на основании факторного анализа.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2000 г.) и одобрено региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 2 от 05.11.2013).

Эксперимент выполнен на 180 белых крысах-самцах породы Вистар, которым моделировали рану одним из трех способов [5], каждый из которых начинался с иссечения на предваритель-

но выбритом участке спины крысы кожно-подкожного лоскута размером 16×16 мм (площадью 250,4 ± 4,3 мм^2):

1. *Асептическая (чистая) рана*. Сразу после иссечения лоскута начинали лечение путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой, с этого момента шел отсчет срока эксперимента (1-е сутки). В качестве покрытия использовали хитозан-коллагеновое средство с включением коллоидного серебра (ХКК-С). В качестве контроля рассматривали нелеченую рану (МЧР). Животных выводили из эксперимента путем передозировки ингаляционного наркоза (изофлуран) на 5-е, 10-е и 15-е сутки по 10 крыс на каждом сроке в каждой группе.

2. *Инфицированная рана*. После иссечения лоскута в рану вводили марлевый шарик, пропитанный 1 мл суточной культуры *Staphylococcus aureus* 592 (1 млн микробных тел), после чего рану укрывали пластырной повязкой. Лечение начинали на 4-е сутки путем наложения исследуемого раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой, с этого момента начинали отсчет срока эксперимента (1-е сутки). В качестве покрытия использовали ХКК с включением диоксидина и лидокаина (ХКК-ЛД). В качестве контроля рассматривали нелеченую рану (МИР). Животных выводили из эксперимента путем передозировки ингаляционного наркоза (изофлуран) по 10 крыс в каждой группе на первые, 5-е, 10-е и 15-е сутки эксперимента.

3. *Гнойно-некротическая рана*. После иссечения лоскута с четырех сторон раны в подкожный слой вводили по 0,1 мл 10%-го кальция хлорида, затем в рану вносили марлевый шарик, пропитанный 1 мл суточной культуры взвеси *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* (1 млрд микробных тел). Лечение начинали на 4-е сутки путем наложения раневого покрытия на рану и фиксации пластырной повязкой, с этого момента начинали отсчет срока эксперимента (1-е сутки). В качестве покрытия использовали ХКК с включением химотрипсина и коллоидного серебра (ХКК-СХ). В качестве контроля рассматривали нелеченую рану (МГНР). Животных выводили из эксперимента путем передозировки ингаляционного наркоза (изофлуран) по 10 голов в каждой группе на первые, 5-е, 10-е, 15-е сутки эксперимента.

Таким образом, проведено три блока исследований: 1) две группы (ХКК-С и МЧР по 30 животных в каждой) на модели асептической раны; 2) две группы (ХКК-ЛД и МИР по 30 животных в каждой) на модели инфицированной раны; 3) две группы (ХКК-СХ и МГНР по 30 животных в каждой) на модели гнойно-некротической раны.

Определяли следующие показатели: локальная температура, площадь раны, скорость уменьшения размера раны (СЗ), содержание креатинина, мочевины, активность АлАт, АсАТ, уровень гидроксипролина в тканях раны, морфометрические показатели клеточного состава (количество макрофагов, клеток фибробластического ряда, лимфоцитов, гранулоцитов) и уровень обсемененности ран. Динамику биохимических показателей (содержание креатинина, мочевины, активность АлАт, АсАТ) изучали с целью определения токсических эффектов выбранного способа лечения на печень и почки, забор крови осуществляли в момент эвтаназии путем пункции левого желудочка сердца.

Гистологическое изучение микропрепаратов раны проводили после выведения животного из эксперимента. Материал забирали путем иссечения участка мягких тканей дна и прилежащего края раны лезвием. Изготавливали гистологические срезы кожи толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Световую микроскопию осуществляли на микроскопе Leica CME (ФРГ) при увеличении ×400, микрофотографирование проводили с использованием окуляр-камеры DCM-510 (ScopeTek, КНР). При выполнении морфометрического исследования подсчитывали количество нерезидентов (гранулоциты, лимфоциты) и резидентов (макрофаги, клетки фибробластического ряда) на 100 клеток в 10 непересекающихся полях зрения при увеличении ×400.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13 (TIBCO Software Inc., США). В связи с тем, что на каждом сроке наблюдения из эксперимента выводили по 10 животных, проверка нормальности распределения не проводилась (в связи с малым размером выборки распределение данных считали отличным от нормального). При изучении полученных данных был применен факторный анализ. Чтобы определить, изменялись ли выделенные факторы в течение эксперимента (лечения), полученные данные подвергались факторному анализу на всех сроках измерения параметров (5-е, 10-е, 15-е сутки эксперимента). Наиболее значимые факторы определяли с применением метода главных компонент, при котором происходила замена коррелированных параметров некоррелированными факторами, данный метод позволял также ограничиться наиболее значимыми компонентами и устранить остальные из анализа. Для построения матрицы нагрузок выполняли вращение факторов методом варимакс, который максимизировал разброс квадратов нагрузок для каждого фактора, что приво-

дило к увеличению больших и уменьшению малых значений факторных нагрузок, в результате чего получали матрицу повернутых компонент. При проведении факторного анализа ориентировались на показатель меры адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина, величина более 0,5 говорила о целесообразности проведения дальнейшего анализа [6–10].

Полученные в результате факторного анализа переменные (значения факторов) были предварительно стандартизированы. Для последующей интерпретации на основе стандартизированных значений все наблюдения были ранжированы и разделены на четыре равные группы по квартилям. Таким образом, показатели каждого животного, входящие в тот или иной фактр, были отнесены к одной из четырех категорий, отражающих динамику течения раневого процесса: «неудовлетворительная», «удовлетворительная», «хорошая», «отличная». При этом не всегда включение параметра в верхний квартиль рассматривалось как отличный эффект, а в нижний квартиль – как неудовлетворительный. Анализ полученного результата следовало проводить с поправкой на значение показателей, отнесенных в макрофактор (прямая или обратная корреляционная взаимосвязь между показателями в пределах макрофактора и отрицательное или положительное влияние они имеют на эффект лечения).

Также с целью оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании динамики течения раневого процесса (отличный/хороший эффект или удовлетворительный/неудовлетворительный эффект) применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Таблица 1. *Собственные значения и проценты общей дисперсии факторов в группах ХКК-С и МЧР на 5-е сутки*

Table 1. *Eigenvalues and percentages of total variance of factors in chitosan-collagen complex with silver and aseptic wound model groups at 5th day*

Фактор	Собственное значение	Процент общей дисперсии	Суммарный процент общей дисперсии
1	5,21	43,41	43,41
2	1,91	15,91	59,33
3	1,53	12,77	72,10
4	1,01	8,44	80,54

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Применение факторного анализа при моделировании асептической раны показало, что на 5-е сутки показатели были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,533), и они объясняли 80,54 % общей дисперсии исходных признаков (табл. 1). Разделение признаков по факторам на 5-е сутки было следующим (в скобках указаны факторные нагрузки для каждого признака): 1) первый фактор – количество гранулоцитов (–0,958), лимфоцитов (0,837), клеток фибробластического ряда (0,819), содержание мочевины (0,791), количество макрофагов (0,668); 2) второй фактор – СЗ (0,854), площадь раны (–0,847), уровень гидроксипролина (0,705); 3) третий фактор – локальная температура (0,936), содержание креатинина (0,612); 4) четвертый фактор – активность АсАТ (0,882), АлАТ (0,614). После нормирования переменных по каждому фактору мы ранжировали их на четыре группы (табл. 2) с присвоением каждому рангу качества (отличное, хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное) течения раневого процесса.

Таблица 2. *Результат ранжирования нормированных переменных в группах ХКК-С и МЧР на 5-е сутки, %*

Table 2*. Result of ranking of normalized variables in chitosan-collagen complex with silver and aseptic wound model groups at 5th day of the experiment, %*

Фактор	Результат ранжирования	Группа	
		ХКК-С	МЧР
1	Отлично	50	0
	Хорошо	50	0
	Удовлетворительно	0	50
	Неудовлетворительно	0	50
2	Отлично	50	0
	Хорошо	20	30
	Удовлетворительно	10	40
	Неудовлетворительно	20	30
3	Отлично	20	30
	Хорошо	40	10
	Удовлетворительно	20	30
	Неудовлетворительно	20	30
4	Отлично	30	20
	Хорошо	20	30
	Удовлетворительно	10	40
	Неудовлетворительно	40	10

Применение факторного анализа при моделировании инфицированной раны показало, что на 5-е сутки показатели были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,626), и они объясняли 77,10 % общей дисперсии исходных признаков, при этом максимальный процент общей дисперсии приходился на первый фактор (54,62 %). Разделение признаков по факторам на 5-е сутки было следующим: 1) первый фактор – количество гранулоцитов (–0,967), площадь раны (–0,964), СЗ (0,956), уровень гидроксипролина (0,937), количество клеток фибробластического ряда (0,930), лимфоцитов (0,920), активность АлАТ (0,723); 2) второй фактор – содержание мочевины (0,778), локальная температура (0,680), содержание креатинина (0,648); 3) третий фактор – активность АсАТ (–0,845), микробная обсемененность ран (0,812).

Ранжирование переменных показало, что по первому фактору в группу с отличным и хорошим эффектом лечения попали все 100 % животных из группы ХКК-ЛД (50 % – отличный и 50 % – хороший), а в группу удовлетворительного и неудовлетворительного качества течения раневого процесса попали 100 % животных из группы МИР. По второму и третьему фактору распределение было одинаковым в группах отличного и хорошего качества течения раневого процесса, а в группу неудовлетворительного результата попали 40 и 50 % животных (соответственно по второму и третьему фактору) из группы МИР, и лишь 10 % по второму фактору из группы ХКК-ЛД (по третьему фактору 0 %).

При проведении факторного анализа при моделировании гнойно-некротической раны выявлено, что на 5-е сутки показатели были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,515), и они объясняли 73,66 % общей дисперсии исходных признаков, причем на первый фактор приходилось 38,72 %, на второй – 22,84 %, на третий – 12,10. Разделение признаков по факторам на 5-е сутки было следующим: 1) первый фактор – количество лимфоцитов (–0,970), гранулоцитов (0,932), СЗ (–0,698), площадь раны (0,687); 2) второй фактор – содержание мочевины (0,791), гидроксипролина (–0,768), микробная обсемененность ран (0,752), локальная температура (–0,714), активность АлАТ (0,700); 3) третий фактор – количество клеток фибробластического ряда (–0,891).

Ранжирование переменных показало, что по первому фактору в группе ХКК-СХ в группу с отличным результатом вошло 40 % животных, группу с хорошим результатом – 30 %, а оставшиеся 30 % попали в группу удовлетворительного и неудовлетворительного результата. В контрольной группе (МГНР), наоборот, в группу с отличным и хорошим результатом вошли суммарно 30 % животных, а остальные 70 % – в группу удовлетворительного и неудовлетворительного результата. Аналогичная картина наблюдалось по третьему фактору. По второму фактору в группе ХКК-СХ в группу с отличным и хорошим результатом вошло 90 % животных, в группу удовлетворительного и неудовлетворительного результата – 10 %, в группе МГНР наблюдалась противоположная картина.

При моделировании асептической раны на 10-е сутки эксперимента показатели также были объединены в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,574), они объясняли 82,30 % общей дисперсии исходных признаков, при этом на первый фактор приходилось 44,0 %, на второй – 15,18 %, на третий – 13,13 %, на четвертый – 9,99 %. Разделение признаков по факторам было следующим: 1) первый фактор – количество гранулоцитов (–0,948), уровень гидроксипролина (0,906), количество лимфоцитов (0,899), площадь раны (–0,871), активность АсАТ (0,758), локальная температура (–0,682); 2) второй фактор – содержание креатинина (0,784), СЗ (–0,769); 3) третий фактор – активность АлАТ (0,786), содержание мочевины (–0,783); 4) четвертый фактор – количество клеток фибробластического ряда (0,894).

Ранжирование переменных показало, что в группе ХКК-С все 100 % животных по первому фактору оказались в группе отличного и хорошего результата течения раневого процесса (по 50 % соответственно), а в контрольной группе (МЧР) наблюдалась обратная картина, все 100 % животных оказались в группе удовлетворительного и неудовлетворительного результата (по 50 %). По второму, третьему и четвертому фактору распределение в группе ХКК-С было следующим: по 60 % в группе отличного и хорошего результата и по 40 % – в группе удовлетворительного и неудовлетворительного результата; в группе МЧР наблюдалась противоположная картина.

При моделировании инфицированной раны на 10-е сутки эксперимента показатели также были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,647), и они объясняли 76,30 % общей дисперсии исходных признаков, причем доля общей дисперсии по первому фактору составила 49,80 %, по второму – 15,23 %, по третьему – 11,18 %. Разделение признаков по факторам на 10-е сутки было следующим: 1) первый фактор – количество гранулоцитов (0,966), клеток фибробластического ряда (–0,962), уровень гидроксипролина (–0,961), площадь раны (0,960), количество лимфоцитов

(–0,938), микробная обсемененность ран (0,732); 2) второй фактор – содержание мочевины (0,855), СЗ (0,739); 3) третий фактор – активность АлАТ (0,801), АсАТ (0,788).

Ранжирование переменных показало, что по первому фактору экспериментальные животные из группы ХКК-ЛД распределились следующим образом: 50 % – в группу с отличным результатом и 50 % – в группу с хорошим результатом течения раневого процесса, в то время как животные контрольной группы (МИР) оказались в группах с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом (50/50). По второму фактору в группе ХКК-ЛД 70 % животных вошли в группы с отличным и хорошим результатом (30/40), а 30 % – в группы с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом (20/10), в группе МИР наблюдалась противоположная ситуация (отлично – 20 %, хорошо – 10 %, удовлетворительно – 30 %, неудовлетворительно – 40 %). По третьему фактору в обеих группах распределение было следующим: 50 % – в группах с отличным и хорошим результатом и 50 % – в группах с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом, при этом в группе ХКК-ЛД превалировали отличный и удовлетворительный результат (по 30 %), а в группе МИР – хороший и неудовлетворительный результат (по 30 %).

При моделировании гнойно-некротической раны на 10-е сутки эксперимента показатели также были объединены в три фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,559), и они объясняли 76,26 % общей дисперсии исходных признаков, причем на долю первого фактора пришлось 43,70 %, второго – 17,78 %, третьего – 14,77 %. Разделение признаков по факторам на 10-е сутки было следующим: 1) первый фактор – СЗ (–0,913), площадь раны (0,897), количество клеток фибробластического ряда (–0,637); 2) второй фактор – количество лимфоцитов (–0,820), содержание креатинина (0,769), гидроксипролина (–0,746); 3) третий фактор – локальная температура (0,823), количество гранулоцитов (0,631), микробная обсемененность ран (0,611).

Ранжирование переменных показало, что по первому фактору экспериментальные животные группы ХКК-СХ в 80 % случаев попадали в группу с отличным (50 %) и хорошим (30 %) результатом течения раневого процесса, а в 20 % – в группу неудовлетворительного результата, в свою очередь животные группы МГНР вошли в группу с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатом в 20, 50 и 30 % случаев соответственно. По второму фактору в группе ХКК-СХ 90 % животных попали в группу с отличным и хорошим результатом, 10 % – в группу с удовлетворительным результатом. В группе МГНР лишь 10 % животных вошли в группу с удовлетворительным результатом, а 90 % – в группу с удовлетворительным (40 %) и неудовлетворительным (50 %) результатом. По третьему фактору в обеих группах по 50 % животных попали в группу с отличным и хорошим результатом, при этом в группе ХКК-СХ максимальный процент животных в группе с отличным результатом (40 %), а в группе МГНР – в группе с хорошим результатом (40 %).

При моделировании асептической раны на 15-е сутки показатели были сгруппированы всего в два фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,766), и они объясняли 78,62 % общей дисперсии исходных признаков, при этом на долю первого фактора приходилось 59,55 %, а второго – лишь 19,07 %. Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим: 1) первый фактор – количество гранулоцитов (–0,969), уровень гидроксипролина (0,957), площадь раны (–0,940), количество лимфоцитов (0,920), макрофагов (0,919), клеток фибробластического ряда (0,871), локальная температура (–0,735); 2) второй фактор – активность АлАТ (0,888), содержание креатинина (–0,854), СЗ (0,702), мочевины (–0,631), активность АсАТ (0,625).

Ранжирование переменных показало, что по первому фактору в группе ХКК-С все 100 % животных попали в группу с отличным и хорошим результатом течения раневого процесса (50/50), а в группе МЧР, наоборот, все животные вошли в группу с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом (50/50). По второму фактору в группе ХКК-С 60 % животных попали в группу с отличным и хорошим результатом (40/20), 30 % – в группу с неудовлетворительным результатом, в свою очередь в группе МЧР 60 % животных вошли в группу с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом (40/20) и лишь 10 % – в группу с отличным результатом.

При моделировании инфицированной раны на 15-е сутки показатели были сгруппированы в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,532), и они объясняли 77,16 % общей дисперсии исходных признаков, причем на долю первого фактора пришлось 45,32 %, второго – 12,48 %, третьего – 10,42 %, четвертого – 8,94 %. Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим: 1) первый фактор – уровень гидроксипролина (–0,983), микробная обсемененность ран (0,980), количество гранулоцитов (0,974), клеток фибробластического ряда (–0,960), площадь раны (0,950), СЗ

(0,914); 2) второй фактор – содержание креатинина (0,757), локальная температура (–0,756); 3) третий фактор – количество макрофагов (0,779), активность АлАТ (0,765); 4) четвертый фактор – содержание мочевины (0,841).

Ранжирование переменных показало, что по первому фактору в группе ХКК-ЛД все 100 % животных попали в группу с отличным и хорошим результатом течения раневого процесса (50/50), а в группе МИР – в группу с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом (50/50). По второму и четвертому фактору результаты были одинаковыми, в группе ХКК-ЛД 50 % животных вошли в группу с отличным и хорошим результатом (40/10) и 50 % – в группу с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом (30/20); в группе МИР отличных результатов было 10 %, хороших – 40 %, удовлетворительных – 20 %, неудовлетворительных – 30 %. По третьему фактору в группе ХКК-ЛД 70 % животных попали в группу с отличным и хорошим результатом (20/50), 30 % – в группу с неудовлетворительным результатом. В группе МИР в группу с отличным результатом вошли 30 % животных, в группу с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом – 70 % (50/20).

При моделировании гнойно-некротической раны на 15-е сутки показатели были сгруппированы в четыре фактора (мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина 0,699), и они объясняли 85,24 % общей дисперсии исходных признаков, причем на долю первого фактора пришлось 52,25 %, второго – 12,54 %, третьего – 11,32 %, четвертого – 9,14 %. Разделение признаков по факторам на 15-е сутки было следующим: 1) первый фактор – количество клеток фибробластического ряда (-0,952), содержание мочевины (0,888), гидроксипролина (–0,881), активность АлАТ (0,839), содержание креатинина (0,756), площадь раны (0,720); 2) второй фактор – количество гранулоцитов (–0,880), локальная температура (0,714); 3) третий фактор – микробная обсемененность ран (0,933), активность АсАТ (0,729); 4) четвертый фактор – СЗ (0,951).

Ранжирование переменных показало, что по первому фактору в группе ХКК-СХ в группу с отличным и хорошим результатом течения раневого процесса попали по 50 % животных, а в группе МГНР все животные вошли в группу с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом (50/50). По второму и третьему фактору результаты были одинаковыми, в группе ХКК-СХ отличных и хороших результатов было 60 % (40/20), а удовлетворительных и неудовлетворительных – по 20 %, в свою очередь в группе МГНР отличных и хороших результатов было 40 % (10/30), а удовлетворительных и неудовлетворительных – по 30 %. По четвертому фактору в обеих группах распределение было по 50 % в группах отличный/хороший и удовлетворительный/неудовлетворительный результат, при этом в группе ХКК-СХ отличный результат – у 30 % животных, а в группе МГНР – у 20 %.

В табл. 3 представлено распределение исследуемых показателей по факторам с учетом всех сроков и блоков исследования, а также сумма факторов по каждому показателю; в случае, если показатель хотя бы один раз не попадал в состав фактора, то для данного показателя сумма факторов не вычислялась.

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что показатель площади ран является наиболее информативным, так как его сумма факторов является минимальной, на второй позиции – количество гранулоцитов и содержание гидроксипролина, на третьей – количество фибробластов, на четвертой – СЗ ран. При этом такие показатели, как количество гранулоцитов и содержание гидроксипролина, всегда находятся в противоположной корреляции с макрофактором, в который они входят, то же самое относится к паре содержание гидроксипролина / площадь раны, а количество фибробластов и содержание гидроксипролина всегда находятся в аналогичной корреляции, что говорило об оказываемом эффекте данных показателей на макрофактор. Также следует отметить, что чаще всего в первый фактор (как наиболее значимый) входили показатели клеточного состава ран, площадь ран и содержание гидроксипролина. Корреляционная связь последнего с макрофактором во всех группах увеличивалась с течением времени, количества фибробластов – находилась в пределах схожих значений, количества гранулоцитов – имела тенденцию к ослаблению на 10-е сутки наблюдения. Следовательно, на 5-е сутки эксперимента доминировал маркер острого воспаления (количество гранулоцитов), а на 10-е и 15-е сутки происходил рост количества фибробластов и содержания гидроксипролина, что указывало на активные процессы пролиферации (ограничением исследования является отсутствие более позднего срока мониторинга, на котором, очевидно, можно было бы наблюдать дальнейшие изменения данных показателей и изменения их факторной нагрузки). Результаты ROC-анализа указанных параметров (которые заняли 1–3-е место) представлены в табл. 4. При сопоставлении данных табл. 3 и 4 видно, что показатели, чья прогностическая ценность была статистически значима, как правило, попадали в первый фактор.

Таблица 3. *Распределение исследуемых показателей по факторам*

Table 3. *Distribution of investigated indicators by factors*

Показатель	1-й блок исследований, сут			2-й блок исследований, сут			3-й блок исследований, сут			Сумма факторов
	5-е	10-е	15-е	5-е	10-е	15-е	5-е	10-е	15-е	
Количество гранулоцитов	1	1	1	1	1	1	1	3	2	12
Количество лимфоцитов	1	1	1	1	1	–	1	2	–	–
Количество фибробластов	1	4	1	1	1	1	3	1	1	14
Количество макрофагов	1	–	1	–	–	3	–	–	–	–
Уровень гидроксипролина	2	1	1	1	1	1	2	2	1	12
СЗ	2	2	2	1	2	1	1	1	4	16
Площадь раны	2	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Локальная температура	3	1	1	2	–	2	2	3	2	–
Содержание мочевины	1	3	2	2	2	4	2	–	1	–
Содержание креатинина	3	2	2	2	–	2	–	2	1	–
Активность АсАТ	4	1	2	3	3	–	–	–	3	–
Активность АлАТ	4	3	2	1	3	3	2	–	1	–
Обсемененность раны	–	–	–	3	1	1	2	3	3	–

Таблица 4. *Анализ дискриминационной способности площади ран, уровня гидроксипролина, количества фибробластов, гранулоцитов при прогнозировании динамики течения раневого процесса (прогноз отличного/хорошего эффекта)*

Table 4. *Analysis of the discriminatory ability of wound area, hydroxyproline content, number of fibroblasts, granulocytes in predicting the dynamics of the wound process (forecast of excellent/good effect)*

Показатель	Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	Площадь под ROC-кривой (AUC)	95 % ДИ	*p*
1	2	3	4	5	6	*7*
1-й блок исследований						
5-е сутки						
Площадь раны	↓ 182,00	90,0	100,0	0,900	0,755–1,000	0,002
Уровень гидроксипролина	↑ 9,72	60,0	70,0	0,650	0,405–0,895	0,257
Количество фибробластов	↑ 15,00	100,0	90,0	0,990	0,944–1,000	<0,001
Количество гранулоцитов	↓ 46,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
10-е сутки						
Площадь раны	↓ 110,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Уровень гидроксипролина	↑ 11,49	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество фибробластов	↑ 36,00	100	30	0,550	0,292–0,808	0,705
Количество гранулоцитов	↓ 42,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001

Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7
15-е сутки						
Площадь раны	↓ 55,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Уровень гидроксипролина	↑ 15,86	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество фибробластов	↑ 58,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество гранулоцитов	↓ 24,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
2-й блок исследований						
5-е сутки						
Площадь раны	↓ 182,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Уровень гидроксипролина	↑ 11,54	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество фибробластов	↑ 31,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество гранулоцитов	↓ 46,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
10-е сутки						
Площадь раны	↓ 110,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Уровень гидроксипролина	↑ 13,73	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество фибробластов	↑ 55,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество гранулоцитов	↓ 42,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
15-е сутки						
Площадь раны	↓ 55,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Уровень гидроксипролина	↑ 18,45	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество фибробластов	↑ 73,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество гранулоцитов	↓ 24,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
3-й блок исследований						
5-е сутки						
Площадь раны	↓ 219,00	80,0	70,0	0,735	0,511–0,959	0,076
Уровень гидроксипролина	↑ 11,30	70,0	70,0	0,690	0,454–0,926	0,151
Количество фибробластов	↑ 9,00	70,0	70,0	0,690	0,454–0,926	0,131
Количество гранулоцитов	↓ 31,00	80,0	80,0	0,890	0,738–1,000	0,003
10-е сутки						
Площадь раны	↓ 152,00	100,0	80,0	0,950	0,847–1,000	<0,001
Уровень гидроксипролина	↑ 15,31	80,0	80,0	0,760	0,544–0,976	0,049
Количество фибробластов	↑ 14,00	70,0	90,0	0,910	0,772–1,000	0,002
Количество гранулоцитов	↓ 18,00	70,0	70,0	0,700	0,466–0,934	0,127
15-е сутки						
Площадь раны	↓ 50,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Уровень гидроксипролина	↑ 17,36	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество фибробластов	↑ 36,00	100,0	100,0	1,000	1,000–1,000	<0,001
Количество гранулоцитов	↓ 14,00	60,0	80,0	0,640	0,393–0,887	0,285

Примечание. В столбце «порог» стрелка вверх означает «более порогового значения», стрелка вниз – «менее порогового значения».

На основании проведенного факторного анализа можно заключить, что на протяжении всего срока наблюдения первый фактор имел собственное значение, значительно превосходящее значения остальных факторов, что делает его наиболее весомым. При ранжировании нормированных переменных на всех сроках наблюдения показатели группы ХКК-С и ХКК-ЛД всегда попадали в группу с отличным и хорошим результатом (эффективностью) течения раневого процесса (50/50), в группе ХКК-СХ – от 70 до 100 % наблюдений, в контрольной группе – от 0 до 30 %, что говорит о более эффективном течении раневого процесса в группе ХКК-СХ по сравнению с контрольной группой.

Заключение

При проведении исследования с применением факторного анализа удалось снизить размерность изучаемых параметров и определить наиболее значимые показатели на различных этапах исследования. В один фактор объединялись тесно коррелирующие между собой переменные, как следствие, происходило перераспределение дисперсии между компонентами и получалась простая и наглядная структура факторов. Следует отметить, что на разных сроках наблюдения в один фактор не всегда объединялись одни и те же параметры, что говорило об изменении их значимости на протяжении эксперимента в зависимости от фазы течения раневого процесса. Последующее ранжирование показателей, полученных при факторном анализе, позволило объективно судить об эффективности течения раневого процесса в различных экспериментальных группах.

Список литературы

1. Reshmi C.R., Suja P.S., Manaf O., Sanu P.P., Sujith A. Nanochitosan enriched poly ε-caprolactone electrospun wound dressing membranes: A fine tuning of physicochemical properties, hemocompatibility and curcumin release profile. *Int. J. Biol. Macromol*. 2018;108:1261–1272. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.035

2. Ушмаров Д.И., Гуменюк С.Е., Гуменюк А.С., Гайворонская Т.В., Караблина С.Я., Поморцев А.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Григорьев Т.Е. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубан. науч. мед. вестн*. 2021;28(3):78–96. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96

3. Морозов А.М., Сергеев А.Н., Сергеев Н.А., Дубатолов Г.А., Жуков С.В., Городничев К.И., Муравлянцева М.М., Сухарева Д.Д. Использование современных раневых покрытий в местном лечении ран различной этиологии. *Соврем. пробл. науки и образ*. 2020;(2):167. doi: 10.17513/spno.29705

4. Каштанов А.Д., Васильев Ю.Л., Байрашевская А.В. Обзор современных материалов, применяемых для покрытия раневых поверхностей. *Операт. хирург. и клин. анатомия*. 2020;4(2):49–56. doi: 10.17116/operhirurg2020402149

5. Бежин А.И., Липатов В.А., Фрончек Э.В., Григорьян А.Ю., Наимзада М.Д.З. Лечение инфицированных ран хитозан-коллагеновым комплексом с диоксидином и лидокаином в условиях эксперимента. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2019;14(1-2):159–163. doi: 10.14300/mnnc.2019.14005

6. Хакимов М.Ш., Маткулиев О.И., Батиров Д.Ю., Умаров З.З., Алланазаров А.Х., Рахимов А. Факторный анализ результатов современного лечения больных циррозом печени, осложненным портальной гипертензией. *Astana Medical Journal*. 2023;(2):30–34. doi: 10.54500/2790-1203-2023-2-116-30-34

7. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В., Кондратьев М.Ю., Витт К.Н., Андреев С.Л., Огуркова О.Н. Биомаркеры воспаления в прогнозировании исходов хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: результаты факторного анализа. *Кардиология*. 2024;64(2):18–26. doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2465

8. Азимов А.Т., Исмаилова Г.А. Факторный анализ в прогнозировании цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19. *Терапевт*. 2023;(3):11–19. doi: 10.33920/MED-12-2303-02

9. Волков Е.Е., Голощапов А.П., Мустафин Р.Н., Ностаева С.Э. Факторный анализ клинико-биохимических показателей изменения ремоделирования костной ткани при ведущих полиморфизмах VDR у больных асептическим некрозом головки бедренной кости. *Гений ортопедии*. 2023;29(1):57–63. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-57-63

10. Иванов М.А., Яшина И.Н., Клочкова С.В., Яшин Ф.Д. Структурная организация комплекса «Поясничные позвонки околопозвоночные мышцы» у людей в возрасте 35–59 лет по результатам факторного анализа методом главных компонент. *Человек и его здоровье*. 2024;27(2):30–38. doi: 10.21626/vestnik/2024-2/04

References

1. Reshmi C.R., Suja P.S., Manaf O., Sanu P.P., Sujith A. Nanochitosan enriched poly ε-caprolactone electrospun wound dressing membranes: A fine tuning of physicochemical properties, hemocompatibility and curcumin release profile. *Int. J. Biol. Mac-*

romol. 2018;108:1261–1272. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.035

2. Ushmarov D.I., Gumenyuk S. E., Gumenyuk A.S., Gayvoronskaya T.V., Karablina S.Ya., Pomortsev A.V., Sotnichenko A.S., Melkonyan K.I., Grigoriev T.E. Comparative evaluation of chitosan-based multifunctional wound dressings: a multistage randomised controlled experimental trial. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021;28(3):78–96. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96

3. Morozov A.M., Sergeev A.N., Sergeev N.A., Dubatolov G.A., Zhukov S.V., Gorodnichev K.I., Muravlyantseva M.M., Sukhareva D.D. Use of modern wound coverings in local treatment of ras of various ethiology. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2020;(2):167. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.29705

4. Kashtanov A.D., Vasiliev Yu.L., Bayrashevskaya A.V. Overview of modern materials used to cover wound surfaces. *Operativnaya khirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskiy nauchnyy zhurnal) = Russian Journal of Operative Surgery and Clinical Anatomy*. 2020;4(2):49–56. [In Russian]. doi: 10.17116/operhirurg2020402149

5. Bezhin A.I., Lipatov V.A., Fronchek E.V., Grigoryan A.Yu., Naimzada M.D.Z. Treatment of infected wounds with a chitosan-collagen complex with dioxydin and lidocain in the experimental conditions. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(1-2):159–163. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2019.14005

6. Khakimov M., Matkuliev O., Batirov D., Umarov Z., Allanazarov A., Rakhimov A. The factor analysis of the results of modern treatment of patients with liver cirrhosis with portal hypertension. *Astana Medical Journal*. 2023;(2):30–34. doi: 10.54500/2790-1203-2023-2-116-30-34

7. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Kondratiev M.Yu., Vitt K.N., Andreev S.L., Ogurkova O.N. Biomarkers of inflammation in predicting the outcomes of heart failure of ischemic etiology: the results of factor analysis. *Kardiologiya = Cardiology*. 2024;64(2):18–26. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2465

8. Azimov A.T., Ismailova G.A. Factor analysis in prediction of cerebrovascular complications in severe COVID-19. *Terapevt = Therapist*. 2023;(3):11–19. [In Russian]. doi: 10.33920/MED-12-2303-02

9. Volkov E.E., Goloshchapov A.P., Mustafin R.N., Nostaeva S.E. Factor analysis of clinical and biochemical parameters of bone remodeling changes associated with leading VDR polymorphisms in patients with aseptic necrosis of the femoral head. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedics*. 2023;29(1):57–63. [In Russian]. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-57-63

10. Ivanov M.A., Yashina I.N., Klochkova S.V., Yashin F.D. Structural organization of the complex "Lumbar vertebrae and paravertebral muscles" of people aged 35–59 years according to results of factor analysis by the method of principal components. *Chelovek i yego zdorov'ye = Humans and their Health*. 2024;27(2):30–38. [In Russian]. doi: 10.21626/vestnik/2024-2/04

Сведения об авторах:

Григорьян Арсен Юрьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-5039-5384, e-mail: arsgrigorian@mail.ru
Бежин Александр Иванович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3776-9449, e-mail: bezhinai@kursksmu.net
Мишина Екатерина Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3835-0594, e-mail: mishinaes@kursksmu.net
Жиляева Людмила Владимировна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0390-4155, e-mail: zhiljaevalv@kursksmu.net
Суковатых Борис Семенович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2197-8756, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
Мишустин Владимир Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4104-5681, e-mail: vladimirshef2011@yandex.ru
Григорьев Николай Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4102-1516, e-mail: grigorevnn@kursksmu.net

Information about authors:

Arsen Yu. Grigoryan, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5039-5384, e-mail: arsgrigorian@mail.ru
Alexander I. Bezhin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3776-9449, e-mail: bezhinai@kursksmu.net
Ekaterina S. Mishina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3835-0594, e-mail: mishinaes@kursksmu.net
Lyudmila V. Zhilyaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0390-4155, e-mail: zhiljaevalv@kursksmu.net
Boris S. Sukovatykh, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2197-8756, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
Vladimir N. Mishustin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4104-5681, e-mail: vladimirshef2011@yandex.ru
Nikolay N. Grigoriev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4102-1516, e-mail: grigorevnn@kursksmu.net

Поступила в редакцию 08.04.2025
После доработки 26.05.2025
После повторной доработки 22.08.2025
Принята к публикации 25.08.2025

Received 08.04.2025
Revision received 26.05.2025
Second revision received 22.08.2025
Accepted 25.08.2025

УДК 577.29 DOI: 10.18699/SSMJ20250517
Оригинальное исследование / Research article

Потенцирование интраназально вводимым инсулином восстанавливающего эффекта семаглутида на метаболические и гормональные показатели у крыс с диета-индуцированным сахарным диабетом 2 типа

К.В. Деркач[1], Н.Е. Басова[1], А.О. Шпаков[1, 2]

[1] Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН
194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

[2] Санкт-Петербургский государственный университет
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8А

Резюме

Семаглутид, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, широко применяется для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2), но у части пациентов он неэффективен, что требует разработки подходов для усиления его терапевтического действия. Перспективно комбинированное применение семаглутида с другими препаратами, в том числе с интраназально вводимым инсулином (ИВИ), который через центральные механизмы улучшает некоторые метаболические и гормональные показатели при СД2. Цель исследования – изучить эффекты совместного и раздельного назначения семаглутида и ИВИ самцам крыс с СД2 на массу тела и жировой ткани, метаболические и гормональные показатели, включая уровни тиреоидных гормонов. **Материал и методы.** СД2 вызывали высокожировой диетой (15 недель) и введением стрептозотоцина (15 мг/кг). Семаглутид (50 мкг/кг/сутки, подкожно) и ИВИ (0,5 и 2,0 МЕ на крысу в сутки) вводили раздельно и совместно в течение 4 недель. Уровни гормонов измеряли с помощью ИФА, толерантность к глюкозе и стимулированное глюкозой содержание инсулина и лептина оценивали в глюкозотолерантном тесте. **Результаты.** Совместное применение семаглутида и ИВИ сопровождалось нормализацией массы тела и жировой ткани, восстановлением глюкозного гомеостаза, инсулиновой чувствительности, липидного обмена. Комбинация семаглутида и ИВИ превосходила монотерапию семаглутидом по уменьшению массы жира, нормализации уровней глюкозы и гликированного гемоглобина в крови и ослаблению инсулиновой резистентности. Семаглутид восстанавливал концентрацию тиреоидных гормонов, сниженную при СД2. В группе с лечением семаглутидом и 2,0 МЕ ИВИ повышение уровня свободного трийодтиронина и соотношения содержания свободного трийодтиронина и свободного тироксина было более выражено, чем при монотерапии семаглутидом, что указывает на потенцирование эффекта последнего на тиреоидную ось в присутствии ИВИ. **Заключение.** На модели СД2 у крыс показано, что по способности восстанавливать ряд метаболических и гормональных показателей комбинированная терапия семаглутидом и ИВИ превосходит монотерапию семаглутидом, и этот эффект зависит от дозы ИВИ.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, семаглутид, интраназально вводимый инсулин, тиреоидный гормон, комбинированная терапия, инсулинорезистентность, глюкозный гомеостаз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № № 075-00263-25-00.

Автор для переписки. Деркач К.В., e-mail: derkatch_k@list.ru

Для цитирования. Деркач К.В., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Потенцирование интраназально вводимым инсулином восстанавливающего эффекта семаглутида на метаболические и гормональные показатели у крыс с диета-индуцированным сахарным диабетом 2 типа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):199–210. doi: 10.18699/SSMJ20250517

Potentiation of the restorative effect of semaglutide on metabolic and hormonal parameters in rats with diet-induced type 2 diabetes mellitus with intranasally administered insulin

K.V. Derkach[1], N.E. Basova[1], A.O. Shpakov[1, 2]

[1] Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS
194223, Saint Petersburg, Thoreza ave., 44
[2] Saint Petersburg State University
199106, Saint Petersburg, 21st line of Vasilievsky Island, 8A

Abstract

Semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, is widely used for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2), but it is not effective in some patients, which requires the development of approaches to enhance its therapeutic effect. The combined use of semaglutide with other drugs is promising, including intranasally administered insulin (IAI), which improves certain metabolic and hormonal parameters in DM2 through central mechanisms. Aim of the study was to investigate the effects of combined and separate administration of semaglutide and IAI to male rats with DM2 on the body weight and fat mass, metabolic and hormonal parameters, including thyroid hormone levels. **Material and methods.** DM2 was induced by a high-fat diet (15 weeks) and streptozotocin injection (15 mg/kg). Semaglutide (50 μg/kg/day, subcutaneously) and IAI (0.5 and 2.0 IU daily per rat) were administered separately and together for 4 weeks. Hormonal levels were measured using ELISA, glucose tolerance and glucose-stimulated insulin and leptin content were assessed by a glucose tolerance test. **Results.** The combined use of semaglutide and IAI normalized the body weight and adipose tissue and restored the glucose homeostasis, insulin sensitivity, and lipid metabolism. The combination of semaglutide and IAI was superior to semaglutide monotherapy in terms of fat loss, normalization of glucose and glycated hemoglobin levels in the blood, and weakening of insulin resistance. Semaglutide restored the thyroid hormones concentration decreased at DM2. In the group treated with semaglutide and 2.0 IU IAI, the increase in free triiodothyronine level and the free triiodothyronine/free thyroxine ratio was more pronounced than with semaglutide monotherapy, indicating potentiation of the latter's effect on the thyroid axis in the presence of IAI. **Conclusions.** A model of DM2 in rats has shown that combination therapy with semaglutide and IAI is superior to semaglutide monotherapy in terms of its ability to restore a number of metabolic and hormonal parameters, and this effect depends on the dose of IAI.

Key words: type 2 diabetes mellitus, semaglutide, intranasally administered insulin, thyroid hormone, combination therapy, insulin resistance, glucose homeostasis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study was conducted under the state assignment of the IEFB RAS No. 075-00263-25-00.
Correspondence author. Derkach K.V., e-mail: derkatch_k@list.ru
Citation. Derkach K.V., Basova N.E., Shpakov A.O. Potentiation of the restorative effect of semaglutide on metabolic and hormonal parameters in rats with diet-induced type 2 diabetes mellitus with intranasally administered insulin. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):199–210. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250517

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является широко распространенным социально значимым заболеванием, которым, по данным Международной диабетической федерации, в мире болеют до полумиллиарда человек. При этом используемые в настоящее время фармакологические препараты не всегда дают необходимый результат и характеризуются значимыми побочными эффектами, что обусловлено различной этиологией и патогенезом СД2 и его осложнений, а также часто используемой практикой выбора достаточно высоких доз препаратов, обеспечивающих быстрое достижение терапевтического действия. Наряду с метформином и инъекционным инсулином, для лечения СД2 в последние годы стали широко применять инкретиномиметики – агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Наибольшую эффективность среди них демонстрирует семаглутид, который является эффективным стимулятором рецепторов ГПП-1, в том числе локализованных на поверхности секрети-

рующих инсулин панкреатических β-клеток, и имеет длительный период полувыведения благодаря способности образовывать устойчивые комплексы с альбумином и наличию замены аланина на α-аминоизомасляную кислоту в положении 8, что предотвращает его разрушение протеолитическими ферментами, включая специфичную к ГПП-1 дипептидилпептидазу-4. У пациентов с СД2 семаглутид не только нормализует первую и вторую фазу секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови, улучшая, тем самым, глюкозный гомеостаз и восстанавливая метаболические и гормональные показатели [1], но также нормализует пищевое поведение и массу тела [2, 3] и положительно влияет на функции сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем, поскольку в сердце, сосудах и гипоталамусе в значительных количествах локализованы рецепторы ГПП-1, мишени действия семаглутида [1, 4]. При этом, несмотря на то, что тиреоидная система является одним из ключевых регуляторов чувствительности к инсулину и энергетического обмена, включая глюкозный гомеостаз [5, 6], влияние терапии семаглутидом или его комбинациями на гормональный статус этой системы практически не изучено [7, 8].

Однако применение семаглутида как при пероральном, так и при подкожном введении препарата сопровождается рядом нежелательных эффектов, среди которых наиболее часто встречаются расстройства желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) и нарушения пищевого поведения, приводящие к метаболическим изменениям в организме [2, 9, 10]. Реже отмечаются гепатобилиарные расстройства, такие как острый панкреатит и желчнокаменная болезнь [11]. Снижение фармакологической дозы семаглутида без ущерба для его терапевтического действия является перспективным подходом для предотвращения этих побочных эффектов и может быть достигнуто с использованием препаратов, повышающих ГПП-1-опосредуемый сигналинг как в ЦНС, так и на периферии. Одним из подходов является применение интраназально вводимого инсулина (ИВИ), который, минуя гематоэнцефалический барьер, попадает непосредственно в структуры мозга и, воздействуя на инсулиновую сигнальную систему в гипоталамических нейронах, нормализует нарушенную при СД2 центральную регуляцию периферического метаболизма и глюкозного гомеостаза, а также восстанавливает интегративные взаимосвязи между другими гипоталамическими системами, включая регулируемую ГПП-1. Тем самым, ИВИ при СД2 не только сам оказывает корригирующее действие на широкий спектр метаболических и гормональных показателей, но и способен модулировать соответствующие эффекты других гормональных агентов и фармакологических препаратов. Так, ранее нами показано, что ИВИ усиливает нормализующее влияние сравнительно низких доз метформина на метаболические и гормональные показатели у крыс с СД2, что обусловлено как синергизмом сигнальных путей инсулина и метформина в гипоталамусе, так и однонаправленным воздействием ИВИ и метформина на периферическую инсулиновую чувствительность [12, 13].

Целью работы было сравнительное изучение эффектов совместного и раздельного введения семаглутида и ИВИ самцам крыс с СД2, индуцированным длительной высокожировой диетой и низкой дозой стрептозотоцина, на массу тела и жировой ткани, а также на метаболические и гормональные показатели, в том числе и на уровни тиреоидных гормонов.

Материал и методы

Животные

В экспериментах использовали двухмесячных самцов крыс линии Вистар. Предварительно в течение 10 дней животные проходили акклиматизацию, во время которой их содержали на стандартной диете (гранулированный сухой корм) со свободным доступом к пище и воде. В каждую клетку помещали по 6 крыс при режиме освещения 12 ч день/12 ч ночь и температуре окружающего воздуха 21–24 °С. Все процедуры с животными проводили в соответствии с требованиями Комиссии по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии РАН (протокол № 4-4/2023 от 25.04.2023), а также European Communities Council Directive 1986 (86/609/EEC) и «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Создание модели СД2 и дизайн назначения препаратов

Модель СД2 вызывали с помощью высокожировой диеты (ежедневно 5–7 г смеси, содержащей 52,4 % свиного сала, 41,7 % творога, 5 % печени, 0,5 % L-метионина, 0,2 % пекарских дрожжей, 0,2 % хлористого натрия) продолжительностью 15 недель и однократной инъекции стрептозотоцина (Sigma-Aldrich, США) в низкой дозе (15 мг/кг, внутрибрюшинно) на 10-й неделе диеты, как описано ранее [14]. При этом животные с диабетом сохраняли свободный доступ к сухому гранулированному корму на протяжении всего эксперимента. Суточное потребление сухого корма контрольными крысами составило в среднем 20–25 г в сутки (энергетическая ценность 2,95 ккал/г), в

то время как в диабетической группе оно не превышало 15 г в сутки. У животных еженедельно контролировали массу тела и раз в две недели – постпрандиальный уровень глюкозы в крови. Через 4 недели после инъекции стрептозотоцина (за неделю до начала обработки семаглутидом и ИВИ) крыс тестировали на маркеры СД2, отбирая животных с такими признаками СД2, как повышение массы тела (в среднем на 10 % по сравнению с контролем) и нарушенная толерантность к глюкозе, что подтверждалось уровнем глюкозы крови более 7 ммоль/л через 120 мин после ее введения в интраперитонеальном тесте (ИГТТ). Диабетических крыс затем случайным образом делили на группы и лечили исследуемыми препаратами или их комбинациями в течение четырех недель (16–19 недели эксперимента), продолжая при этом содержать животных на высокожировой диете. При этом семаглутид и ИВИ были взяты в сравнительно низких дозах на основании ранее полученных нами и другими авторами результатов [15, 16]. В общей сложности были сформированы следующие группы (в каждой по 6 крыс): контроль (К), диабетические крысы без назначения препаратов (Д) и получавшие семаглутид в дозе 50 мкг/кг/сутки подкожно (ДС), ИВИ в дозах 0,5 и 2,0 МЕ на крысу в сутки (ДИ0,5, ДИ2) и совместно семаглутид и ИВИ (ДСИ0,5, ДСИ2). Группы К и Д вместо препаратов в те же сроки и в тех же объемах получали соответствующие растворители – 0,9%-й раствор NaCl (100 мкл) подкожно и 0,1 М цитратный буфер (20 мкл) интраназально.

Проведение ИГТТ и определение уровней глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), гормонов и липидов в крови

ИГТТ осуществляли за 3 дня до завершения эксперимента путем внутрибрюшинной инъекции крысам раствора глюкозы (из расчета 2 г/кг массы тела) с определением уровня глюкозы в крови до введения (нулевая точка) и через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения. Перед тестированием крыс лишали корма на 10 ч, оставляя свободный доступ к воде. Для каждой кривой зависимости концентрации глюкозы в крови от времени рассчитывали значение $AUC_{0\text{-}120}$ как интегрированную площадь под этой кривой, выражая ее в условных единицах. Концентрацию глюкозы оценивали с помощью глюкометра (LifeScan (Johnson&Johnson»), США) и тест-полосок «One Touch Ultra» (LifeScan). Уровни инсулина и лептина в крови, взятой из хвостовой вены до и через 120 мин после глюкозной нагрузки в ИГТТ, оценивали с помощью ИФА-наборов «Rat Insulin ELISA kit» (Mercodia AB, Швеция) и «ELISA for Leptin, Rat» (Cloud-Clone Corp., США). Перед проведением ИГТТ, натощак, у крыс измеряли уровни HbA1c, триглицеридов и общего холестерина, а также забирали образцы крови для определения концентрации свободных жирных кислот (СЖК). Содержание HbA1c оценивали экспресс-методом с помощью набора «Multi Test HbA1c System kit» (Polymer Technology Systems, Inc., США), триглицеридов и общего холестерина – с помощью тест-полосок «MulticareIN» (Biochemical Systems International S.p.A., Италия), СЖК – с помощью набора «NEFA FS» (Diasys Diagnostic Systems, Германия). Непосредственно перед выведением из эксперимента из хвостовой вены крыс забирали кровь для определения уровней свободного тироксина (fT4) и свободного трийодтиронина (fT3), для чего использовали наборы фирмы «Иммунотех» (Россия). Индекс инсулиновой резистентности (ИР) рассчитывали как произведение концентраций глюкозы и инсулина в крови, выражая в условных единицах.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Для проверки равенства дисперсий применяли критерий Левена. Данные, имеющие нормальное распределение, обрабатывали с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия Тьюки и представляли как среднее значение ± стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Для данных с распределением, отличным от нормального, сравнения между группами проводили с помощью H-теста Краскела – Уоллиса, попарные сравнения – с помощью U-теста Манна – Уитни с введением поправки на количество групп. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Масса тела и жировой ткани, а также доля жировой ткани у диабетических крыс были значимо больше, чем в контроле (табл. 1). Лечение крыс с СД2 семаглутидом снижало эти показатели, но они по-прежнему оставались выше, чем в контроле. ИВИ в обеих дозах на них не влиял. При совместном применении семаглутида и ИВИ отмечали более выраженное снижение массы тела и жировой ткани и доли жира в организме диабетических животных, причем в группе ДСИ0,5 эффект комбинированной терапии на массу жи-

Таблица 1. *Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на массу тела, жировой ткани и долю жировой ткани*

Table 1. *The effect of four-week treatment of male rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on the body weight and adipose tissue and the proportion of adipose tissue*

Группа	Масса тела, г	Масса жировой ткани, г	Доля жировой ткани, %
К	340,7 ± 7,2	7,1 [6,0; 8,6]	2,13 [1,81; 2,37]
Д	430,0 ± 13,2*	20,9 [16,0; 25,5]*	4,83 [4,01; 5,54]*
ДС	384,5 ± 9,0*,#	11,1 [9,8; 13,9]*,#	3,00 [2,62; 3,44]*,#
ДИ0,5	416,8 ± 9,2*	19,0 [14,5; 20,4]*	4,39 [3,74; 4,84]*
ДИ2	408,8 ± 15,3*	18,0 [12,6; 20,8]*	4,35 [3,44; 4,79]*
ДСИ0,5	355,8 ± 10,6#	9,0 [7,1; 9,6]#,^	2,46 [2,14; 2,63]#,^
ДСИ2	357,0 ± 12,9#	8,9 [6,7; 10,6]#,^	2,51 [2,00; 2,75]#,^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС.

ровой ткани и ее долю в организме был выражен в большей степени, чем в группе ДС (см. табл. 1).

У крыс с СД2 отмечали значимое повышение уровня глюкозы, в том числе через 120 мин после нагрузки в ИГТТ, и HbA1c в крови, а также значимое увеличение AUC_{0-120} (табл. 2), что указывает на гипергликемию и нарушенную толерантность к глюкозе. При СД2 были также повышены стимулированный глюкозой (но не базовый) уровень инсулина, индексы ИР (базовый и через 120 мин после глюкозной нагрузки), а также содержание лептина (рис. 1, табл. 3), что свидетельствует о развитии постпрандиальной гиперинсулинемии, ИР и гиперлептинемии. Монотерапия семаглутидом нормализовала уровни глюкозы, HbA1c, инсулина и лептина, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину (см. рис. 1, табл. 2, 3), в то время как ИВИ восстанавливал чувствительность к инсулину, снижая как его содержание, так и индекс ИР, а в группе ДСИ2 – также стимулированное глюкозой увеличение концентрации лептина (см. рис. 1, табл. 3). Совместное применение семаглутида и ИВИ демонстрировало высокую эффективность восстановления показателей глюкозного гомеостаза и чувствительности к инсулину и лептину, но значимые различия с группой ДС, получавшей лечение одним семаглутидом, были только в группе ДСИ2. В этой группе уровень глюкозы через 120 мин после глюкозной нагрузки в ИГТТ, содержание HbA1c и индексы ИР были значимы меньше, чем в группе ДС (см. табл. 2).

У диабетических крыс были повышены уровни триглицеридов, общего холестерина и СЖК

Таблица 2. *Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на показатели глюкозного гомеостаза*

Table 2. *The effect of treatment of male rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on glucose homeostasis*

Группа	Содержание глюкозы до нагрузки, мМ	Содержание глюкозы через 120 мин после нагрузки, мМ	AUC_{0-120}, отн. ед.	Содержание HbA1c, %
К	4,3 ± 0,2	5,2 ± 0,2	1220 [1099; 1247]	4,0 ± 0,1
Д	6,3 ± 0,3*	8,2 ± 0,4*	1703 [1606; 1958]*	6,1 ± 0,4*
ДС	4,9 ± 0,2#	6,4 ± 0,4#	1315 [1229; 1500]#	5,1 ± 0,1*,#
ДИ0,5	5,7 ± 0,3*	7,1 ± 0,3*	1574 [1411; 1674]*	5,7 ± 0,2*
ДИ2	5,6 ± 0,3*	6,9 ± 0,4*,#	1322 [1099; 1848]	5,2 ± 0,2*
ДСИ0,5	4,5 ± 0,3#	5,5 ± 0,2#	1177 [1107; 1322]#	4,7 ± 0,2#
ДСИ2	4,3 ± 0,2#,^	5,1 ± 0,3#,^	1204 [1060; 1267]#	4,3 ± 0,2#,^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС.

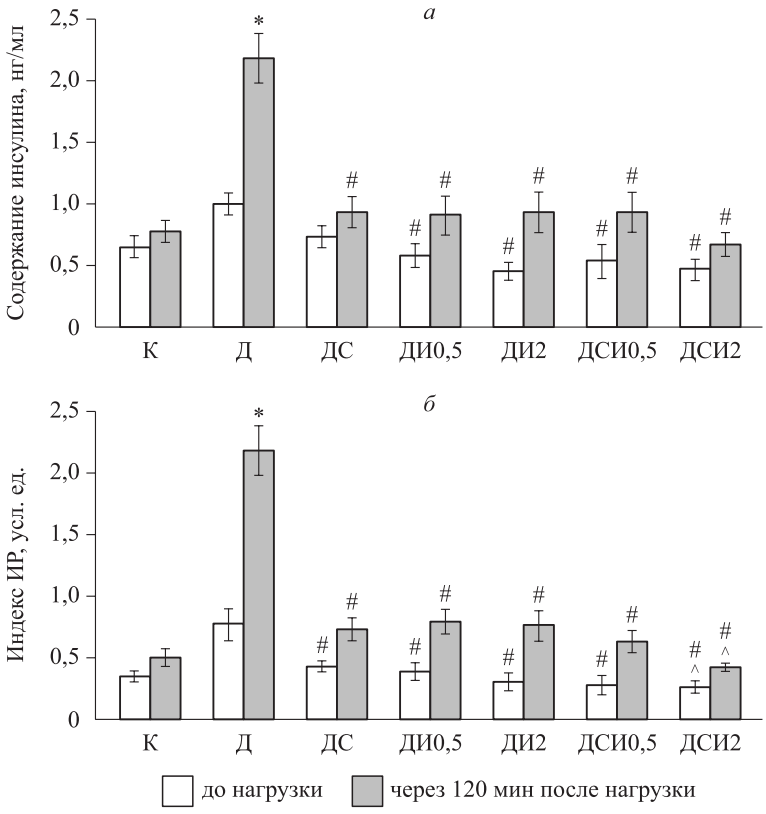


Рис. 1. *Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на уровень инсулина в крови и индекс ИР до и через 120 минут после нагрузки глюкозой; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС*

Fig. *1. The effect of treatment of male rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on blood insulin level and on insulin resistance indices before and 120 minutes after glucose loading; * – $p < 0.05$ compared to control, # – $p < 0.05$ compared to diabetic group, ^ – $p < 0.05$ compared to diabetic group receiving semaglutide*

Таблица 3. *Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на уровень лептина в крови и показатели липидного обмена*

Table 3. *The effect of treatment of rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on blood leptin levels and on lipid metabolism*

Группа	Содержание лептина до нагрузки, нг/мл	Содержание лептина через 120 мин после нагрузки, нг/мл	Содержание триглицеридов, мМ	Содержание общего холестерина, мМ	Содержание СЖК, мМ
К	1,69 ± 0,28	2,96 [2,10; 4,13]	1,85 ± 0,08	4,07 [3,52; 4,76]	3,40 ± 0,29
Д	3,14 ± 0,40*	11,53 [7,19; 14,14]*	2,75 ± 0,16*	5,21 [4,38; 5,96]*	4,50 ± 0,22*
ДС	1,92 ± 0,30	4,92 [2,92; 6,42]#	2,06 ± 0,14#	4,68 [4,15; 5,36]	3,79 ± 0,20
ДИ0.5	2,58 ± 0,21	6,39 [5,59; 9,04]*	2,80 ± 0,31*	4,86 [3,84; 5,85]	4,49 ± 0,34*
ДИ2	2,64 ± 0,32	7,09 [5,85; 7,67]*,#	2,66 ± 0,26*	4,70 [3,71; 5,69]	4,19 ± 0,29
ДСИ0.5	1,68 ± 0,19#	4,32 [2,82; 5,30]#	1,94 ± 0,18#	4,21 [3,77; 4,56]	3,91 ± 0,32
ДСИ2	1,71 ± 0,28#	3,88 [2,65; 4,93]#	1,91 ± 0,20#	4,09 [3,35; 4,52]#	3,53 ± 0,25#

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

(см. табл. 3). Лечение семаглутидом нормализовало показатели липидного обмена, которые в группе ДС не отличались от контроля; при этом содержание триглицеридов в группе ДС было меньше, чем в диабетической (см. табл. 3). При совместном применении семаглутида и ИВИ восстанавливающий эффект усиливался; так, в отличие от монотерапии семаглутидом, в группе ДСИ2 уровни общего холестерина и СЖК были значимо ниже, чем в группе Д (см. табл. 3). Это указывает на способность семаглутида нормализовать показатели липидного обмена и на усиление его эффекта при совместном применении с ИВИ.

На заключительном этапе исследовали влияние терапии семаглутидом и ИВИ на уровни тиреоидных гормонов в крови, которые при СД2 были значимо снижены (рис. 2). Семаглутид частично восстанавливал содержание fT4 и fT3, но значимые различия с группой Д были только в случае fT3, эффекторного гормона тиреоидной оси. Монотерапия ИВИ также восстанавливала концентрацию тиреоидных гормонов, которая в случае fT4 была значимо больше, чем в группе Д. При совместном воздействии отмечали повышение до контрольного уровня концентрации fT3 в крови диабетических крыс, причем имелись различия не только с группой Д, но и с группой ДС, что свидетельствует о потенцирующем влиянии ИВИ на нормализующий уровень fT3 эффект семаглутида. В группе ДСИ2 увеличивалось соотношение fT3/fT4 в сравнении как с группой Д, так и с группой ДС (см. рис. 2), что указывает на усиление конверсии тироксина в трийодтиронин в условиях комбинированной терапии.

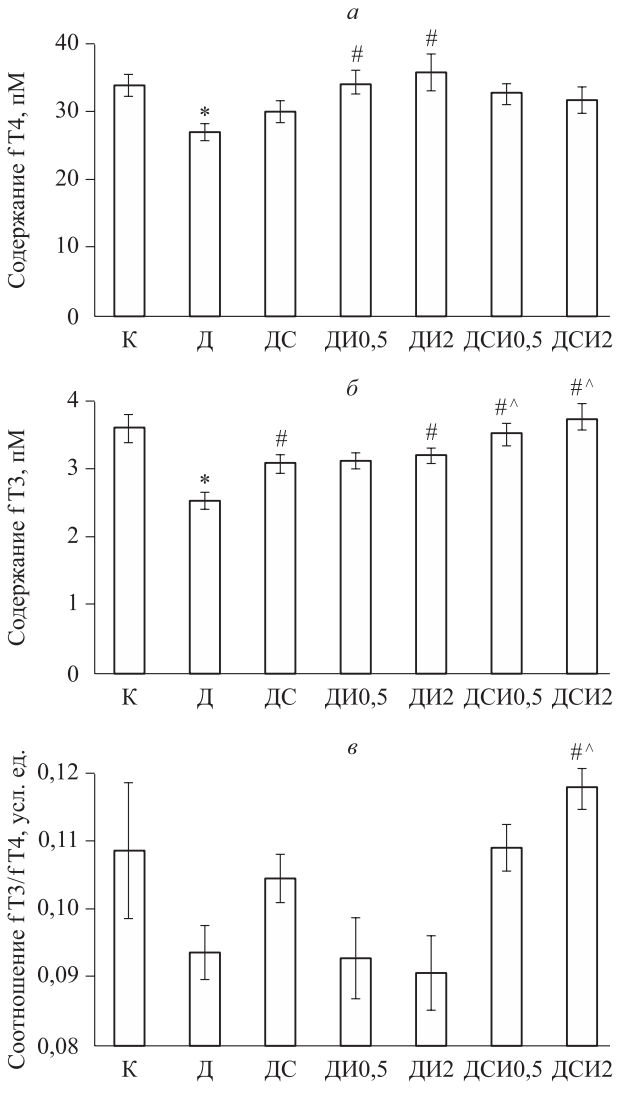


Рис. 2. *Влияние лечения самцов крыс с СД2 с помощью семаглутида, ИВИ и их комбинаций на уровни тиреоидных гормонов в крови; обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы К, # – группы Д, ^ – группы ДС*

Fig. 2. *The effect of treatment of rats with type 2 diabetes mellitus with semaglutide, intranasally administered insulin and their combinations on the levels of thyroid hormones in the blood; * – $p < 0.05$ compared to control group, # – $p < 0.05$ compared to diabetic group, ^ – $p < 0.05$ compared to diabetic group receiving semaglutide*

Обсуждение

Семаглутид, применяемый при лечении СД2 и метаболического синдрома, характеризуется широким спектром восстанавливающих эффектов на метаболические и гормональные показатели у пациентов с СД2, среди которых снижение массы тела и жировой ткани [2, 3, 17, 18], нормализация глюкозного гомеостаза и уменьшение толерантности к глюкозе [17–19], улучшение чувствительности к инсулину и лептину [19] и показателей липидного обмена [17]. Нами у половозрелых самцов крыс с СД2, индуцированным длительной (15 недель) высокожировой диетой и однократным введением низкой дозы стрептозотоцина (на 10-й неделе диеты), показаны снижение массы тела и жировой ткани, удельной доли жира в организме, нормализация толерантности глюкозы, восстановление чувствительности к инсулину, ослабление гиперлептинемии и гипертриглицеридемии при четырехнедельном лечении семаглутидом (см. табл. 1–3, рис. 1). При лечении семаглутидом животных с экспериментальными моделями СД2, ожирения и неалкогольной жировой болезни печени другие авторы также отмечали уменьшение массы тела, улучшение глюкозного и липидного гомеостаза, снижение резистентности к инсули-

ну и лептину [20–23]. Эти эффекты семаглутида были обусловлены нормализацией пищевого поведения, в том числе через центральные механизмы [15], повышением инсулиновой чувствительности тканей посредством восстанавливающего воздействия семаглутида на функциональную активность β-клеток поджелудочной железы [22], а также путем интенсификации образования адипоцитов бурого жира вследствие изменения метаболизма и митохондриальной динамики в их клетках-предшественниках [24, 25].

Несмотря на отчетливо выраженный терапевтический эффект семаглутида при СД2 и ожирении, его применение у значительной части больных оказывается малоэффективным или вовсе не приносит желаемого результата. Так, при лечении пациентов с СД2 и ожирением семаглутидом, назначаемым в дозе 2,4 мг один раз в неделю (наиболее эффективная терапевтическая доза, одобренная для монотерапии подкожно вводимым семаглутидом) только в 46 % случаев отмечали снижение массы тела более чем на 10 % и только в 68 % – уменьшение содержания HbA1c в крови ниже 6,5 % [26]. Повышение дозы семаглутида с целью оптимизации его терапевтического эффекта у ряда пациентов вызывает значимые побочные эффекты, которые могут нести определенные риски для здоровья и стать основанием для прекращения приема препарата [27, 28].

Одним из подходов для решения этой проблемы является применение комбинированной терапии с помощью семаглутида (или других агонистов рецептора ГПП-1) и препаратов, способных положительно модулировать терапевтические эффекты семаглутида в условиях СД2 и ожирения и/или существенно дополняющих эти эффекты. Среди возможных вариантов такой терапии предложены комбинации семаглутида с инъекционным инсулином [19, 29], метформином [30, 31], ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 [32], пептидным антагонистом рецептора глюкозозависимого инсулинотропного полипептида [33]. Нами в качестве перспективного варианта такой комбинированной терапии предложено сочетание семаглутида и ИВИ, что обусловлено следующими обстоятельствами. Ранее нами и другими авторами показана способность ИВИ усиливать чувствительность периферических тканей к инсулину [34], что может обеспечить потенцирование эффекта семаглутида, направленного на ослабление ИР при СД2 и ожирении. Наряду с этим, ИВИ и семаглутид снижают аппетит, тем самым препятствуя избыточному потреблению калорий при СД2 и ожирении и восстанавливая энергетический баланс в организме [2, 34], что также может вносить значимый вклад в синергизм их эффектов при совместном применении. Важно отметить и то, что ИВИ при СД2 и ассоциированных с ним нейродегенеративных расстройствах демонстрирует отчетливо выраженный нейропротекторный эффект, в основе которого лежит его противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие на нейроны и глиальные клетки [34], что положительно сказывается на функционировании как ЦНС, так и периферических органов и тканей и, тем самым, опосредованно способствует терапевтическому эффекту семаглутида.

Выполненные эксперименты подтвердили наши предположения в отношении более высокой эффективности совместного применения ИВИ и семаглутида в сравнении с монотерапией семаглутидом. При этом продемонстрированы отличия в эффектах комбинации семаглутида и ИВИ в зависимости от используемой дозы последнего. ИВИ в суточной дозе 0,5 МЕ на крысу в сутки более эффективно потенцировал восстанавливающий эффект семаглутида на массу жировой ткани и долю жира в организме (см. табл. 1). В то же время при использовании комбинации семаглутида с более высокой дозой ИВИ (2,0 МЕ на крысу в сутки) отмечали нормализацию уровня глюкозы в крови через 120 мин после глюкозной нагрузки (см. табл. 2) как показателя переносимости организма к глюкозе, нормализацию содержания HbA1c в крови (см. табл. 2) как интегрального показателя гликемии на протяжении длительного времени и восстановление индексов ИР, базального и в условиях глюкозной нагрузки, свидетельствующее о нормализации чувствительности тканей к инсулину (см. рис. 1).

Как известно, тиреоидная система играет исключительно важную роль не только в контроле энергетического обмена и термогенеза, но также опосредованно вовлечена в регуляцию инсулиновой чувствительности и глюкозного гомеостаза [5, 6]. Поскольку при СД2 и ожирении наблюдается широкий спектр нарушений функций щитовидной железы, в том числе развиваются гипотиреоидные состояния [35, 36], то мониторинг уровней тиреоидных гормонов, на основании которого оценивается функциональная активность тиреоидной системы, может стать ценным инструментом как для изучения механизмов и мишеней действия антидиабетической терапии, так и для оценки ее эффективности в отношении дисфункций эндокринной системы при СД2 и ожирении. Парадоксально, но данные о влия-

нии семаглутида на показатели тиреоидной системы фрагментарны и противоречивы [7, 8], а в отношении комбинаций семаглутида с другими препаратами отсутствуют. Нами показано, что семаглутид частично восстанавливал нарушенный у диабетических крыс тиреоидный статус, а при совместном применении с ИВИ этот эффект усиливался. При этом в группах с введением семаглутида и ИВИ повышение в крови уровня fT3 превосходило не только у диабетических крыс без лечения, но и у диабетических крыс с лечением одним семаглутидом. Наряду с этим в группе ДСИ2 показано увеличение соотношения fT3/fT4 по сравнению с группами Д и ДС, т.е. ИВИ в дозе 2,0 МЕ на крысу в сутки не только усиливал стимулирующее влияние семаглутида на продукцию тиреоидных гормонов, но и ускорял конверсию тироксина в трийодтиронин, которая катализируется дейодиназой 2 типа и, в меньшей степени, дейодиназой 1 типа [37, 38]. Ранее нами показано, что ИВИ стимулирует продукцию тиреоидных гормонов в условиях различных по тяжести форм СД 1 типа [16]. Предполагается, что этот эффект реализуется на уровне гипоталамической регуляции активности тиреоидной оси, в пользу чего свидетельствует значимое повышение уровня тиреотропного гормона при введении животным ИВИ [16]. Изучение стимулирующего влияния семаглутида и его комбинации с ИВИ на тиреоидную ось и функции щитовидной железы представляет дополнительный интерес в связи с клиническими данными о возможных рисках развития рака щитовидной железы при длительной терапии семаглутидом, хотя эти сведения до сих пор не получили надлежащего подтверждения [10]. Все вышесказанное свидетельствует о необходимости более пристального изучения проблемы влияния семаглутида и его комбинаций на эндокринную систему, и в первую очередь на гормональный статус и морфологические характеристики щитовидной железы.

Заключение

При лечении пациентов с СД2 и ожирением с помощью семаглутида требуемый терапевтический эффект достигается только у части пациентов, что обусловлено различиями в этиологии и патогенезе СД2, а также различным функциональным состоянием регулируемых ГПП-1 сигнальных и эффекторных систем в тканях-мишенях. Одним из путей повышения эффективности семаглутида и расширения спектра его терапевтического действия может быть совместное применение с другими препаратами, в том числе с ИВИ, который не только проявляет нейропротекторный эффект, но и через центральные механизмы восстанавливает ряд метаболических и гормональных показателей. Нами впервые показано, что совместное применение в течение четырех недель сравнительно низких доз семаглутида (50 мкг/кг/сутки) и ИВИ (0,5 и 2,0 МЕ на крысу в сутки) приводит к нормализации массы тела и жировой ткани, восстановлению глюкозного гомеостаза, инсулиновой чувствительности, ослаблению гиперлептинемии, нормализации липидного обмена. Комбинация семаглутида и ИВИ в отношении ряда исследуемых показателей по эффективности превосходила монотерапию семаглутидом. Показано восстанавливающее действие комбинации семаглутида и ИВИ на уровни тиреоидных гормонов в крови крыс, сниженные при СД2. Полученные данные указывают на перспективность применения комбинированной терапии семаглутидом и ИВИ для коррекции метаболических и гормональных нарушений при СД2, а также свидетельствуют в пользу дальнейшего изучения эффективности и безопасности такой терапии как на экспериментальных моделях, так и в клинике.

Список литературы / References

1. Aroda V.R., Ahmann A., Cariou B., Chow F., Davies M.J., Jódar E., Mehta R., Woo V., Lingvay I. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409–418. doi: 10.1016/j.diabet.2018.12.001

2. Blundell J., Finlayson G., Axelsen M., Flint A., Gibbons C., Kvist T., Hjerpsted J.B. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes. Metab*. 2017;19(9):1242–1251. doi: 10.1111/dom.12932

3. Gibbons C., Blundell J., Tetens Hoff S., Dahl K., Bauer R., Baekdal T. Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2021;23(2):581–588. doi: 10.1111/dom.14255

4. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jódar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L., … Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141

5. Kapadia K.B., Bhatt P.A., Shah J.S. Association between altered thyroid state and insulin resistance.

J. Pharmacol. Pharmacother. 2012;3(2):156–160. doi: 10.4103/0976-500X.95517

6. Martinez B., Ortiz R.M. Thyroid hormone regulation and insulin resistance: insights from animals naturally adapted to fasting. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(2):141–151. doi: 10.1152/physiol.00018.2016

7. Hauge C., Breitschaft A., Hartoft-Nielsen M.L., Jensen S., Bækdal T.A. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2021;17(9):1139–1148. doi: 10.1080/17425255.2021.1955856

8. Wilcox L., van Dril E. Suppressed thyroid stimulating hormone levels after initiation of a subcutaneous glucagon-like peptide-1 receptor agonist in a post-thyroidectomy patient managed with levothyroxine case report. *J. Am. Pharm. Assoc. (2003)*. 2024;64(6):102185. doi: 10.1016/j.japh.2024.102185

9. Lincoff A.M., Brown-Frandsen K., Colhoun H.M., Deanfield J., Emerson S.S., Esbjerg S., Hardt-Lindberg S., Hovingh G.K., Kahn S.E., Kushner R.F., … Ryan D.H. Semaglutide and Cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2023;389(24):2221–2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563

10. Feier C.V.I., Vonica R.C., Faur A.M.., Streinu D.R., Muntean C. Assessment of thyroid carcinogenic risk and safety profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) therapy for diabetes mellitus and obesity: a systematic literature review. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(8):4346. doi: 10.3390/ijms25084346

11. Tan H.C., Dampil O.A., Marquez M.M. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J. ASEAN Fed. Endocr. Soc*. 2022;37(2):65–72. doi: 10.15605/jafes.037.02.14

12. Деркач К.В., Иванцов А.О., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Эффективность комбинации метформина и интраназального инсулина для коррекции метаболических и гормональных нарушений у взрослых самцов крыс с метаболическим синдромом, вызванным нарушением грудного вскармливания. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии*. 2024;22(3):289–300. doi: 10.17816/RCF626249

Derkach K.V., Ivantsov A.O., Basova N.E., Shpakov A.O. Effectiveness of metformin in combination with intranasal insulin for the treatment of metabolic and hormonal disturbances in adult male rats with metabolic syndrome induced by impaired breastfeeding. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;22(3):289–300. [In Russian]. doi: 10.17816/RCF626249

13. Шпаков А.О., Деркач К.В. Способ совместного применения интраназально вводимого инсулина и перорально вводимого метформина для восстановления метаболических и гормональных показателей при сахарном диабете 2 типа и метаболическом синдроме. Пат. 2824275 РФ; опубл. 07.08.2024.

Shpakov A.O., Derkach K.V. A method for the combined use of intranasally administered insulin and orally administered metformin to restore metabolic and hormonal parameters in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. Patent 2824275 RF; published 07.08.2024. [In Russian].

14. Derkach K.V., Pechalnova A.S., Sorokoumov V.N., Zorina I.I., Morina I.Y., Chernenko E.E., Didenko E.A., Romanova I.V., Shpakov A.O. Effect of a low-molecular-weight allosteric agonist of the thyroid-stimulating hormone receptor on basal and thyroliberin-stimulated activity of thyroid system in diabetic rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(2):703. doi: 10.3390/ijms26020703

15. Gabery S., Salinas C.G., Paulsen S.J., Ahnfelt-Rønne J., Alanentalo T., Baquero A.F., Buckley S.T., Farkas E., Fekete C., Frederiksen K.S., … Hogendorf W.F.J. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020;5(6):e133429. doi: 10.1172/jci.insight.133429

16. Derkach K.V., Bogush I.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The influence of intranasal insulin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in normal and diabetic rats. *Horm. Metab. Res.* 2015.47(12):916–924. doi: 10.1055/s-0035-1547236

17. Pantanetti P., Cangelosi G., Alberti S., di Marco S., Michetti G., Cerasoli G., di Giacinti M., Coacci S., Francucci N., Petrelli F., Ambrosio G., Grinta R. Changes in body weight and composition, metabolic parameters, and quality of life in patients with type 2 diabetes treated with subcutaneous semaglutide in real-world clinical practice. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1394506. doi: 10.3389/fendo.2024.1394506

18. Yang L., Duan X., Hua P., Wu S., Liu X. Effectiveness and safety of semaglutide in overweight/obese adults with or without type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J. Res. Med. Sci*. 2024;29:60. doi: 10.4103/jrms.jrms_693_23

19. Chen B., Tao L., Tian M., Ji Z. Efficacy and safety of combination of semaglutide and basal insulin in patients with of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr. ESPEN*. 2025;66:564–572. doi: 10.1016/j.clnesp.2025.01.056

20. Liu D., Gu J., Shao W., Pang J., Qian X., Jin T. Comparison of beneficial metabolic effects of liraglutide and semaglutide in male C57BL/6J mice. *Can. J. Diabetes*. 2022;46(3):216–224.e2. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.08.012

21. Kloock S., Haerting N., Herzog G., Oertel M., Geiger N., Geier A., Sequeira V., Nickel A., Kohl-

haas M., Fassnacht M., Dischinger U. Effects of NPY-2 receptor antagonists, semaglutide, PYY3-36, and empagliflozin on early MASLD in diet-induced obese rats. *Nutrients.* 2024;16(6):904. doi: 10.3390/nu16060904

22. Larsen A.T., Mohamed K.E., Melander S.A., Karsdal M.A., Henriksen K. The enduring metabolic improvement of combining dual amylin and calcitonin receptor agonist and semaglutide treatments in a rat model of obesity and diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2024;327(2):E145–E154. doi: 10.1152/ajpendo.00092.2024

23. Soto-Catalán M., Opazo-Ríos L., Quiceno H., Lázaro I., Moreno J.A., Gómez-Guerrero C., Egido J., Mas-Fontao S. Semaglutide improves liver steatosis and de novo lipogenesis markers in obese and type-2-diabetic mice with metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(5):2961. doi: 10.3390/ijms25052961

24. Martins F.F., Marinho T.S., Cardoso L.E.M., Barbosa-da-Silva S., Souza-Mello V., Aguila M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Semaglutide (GLP-1 receptor agonist) stimulates browning on subcutaneous fat adipocytes and mitigates inflammation and endoplasmic reticulum stress in visceral fat adipocytes of obese mice. *Cell Biochem. Funct*. 2022;40(8):903–913. doi: 10.1002/cbf.3751

25. Zhu R., Chen S. Proteomic analysis reveals semaglutide impacts lipogenic protein expression in epididymal adipose tissue of obese mice. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1095432. doi: 10.3389/fendo.2023.1095432

26. Davies M., Færch L., Jeppesen O.K., Pakseresht A., Pedersen S.D., Perreault L., Rosenstock J., Shimomura I., Viljoen A., Wadden T.A., Lingvay I., STEP 2 Study Group. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0

27. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., van Gaal L.F., Lingvay I., McGowan B.M., Rosenstock J., Tran M.T.D., Wadden T.A., … STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(11):989–1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183

28. Boianelli A., Nordell P., Earl J., Naylor J., Hornigold D., Jansson Löfmark R., Sundqvist M. Establishing a relationship between in vitro potency in cell-based assays and clinical efficacious concentrations for approved GLP-1 receptor agonists. *Pharmaceutics*. 2024;16(10):1310. doi: 10.3390/pharmaceutics16101310

29. Lingvay I., Benamar M., Chen L., Fu A., Jódar E., Nishida T., Riveline J.P., Yabe D., Zueger T., Réa R. Once-weekly IcoSema versus once-weekly semaglutide in adults with type 2 diabetes: the COMBINE 2 randomised clinical trial. *Diabetologia.* 2025;68(4):739–751. doi: 10.1007/s00125-024-06348-5

30. Li J., Li K., Liu Z., Yu H., Zhang J. Efficacy and safety of semaglutide combined with metformin in treating T2DM with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transl. Res.* 2024;16(8):3545–3556. doi: 10.62347/RYLN5360

31. Gojani E.G., Wang B., Li D., Kovalchuk O., Kovalchuk I. Single and combined impact of semaglutide, tirzepatide, and metformin on β-cell maintenance and function under high-glucose-high-lipid conditions: a comparative study. *Int. J. Mol. Sci*. 2025;26(1):421. doi: 10.3390/ijms26010421

32. Scheen A.J. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: pleiotropic cardiometabolic effects and add-on value of a combined therapy. *Drugs*. 2024;84(11):1347–1364. doi: 10.1007/s40265-024-02090-9

33. Yang B., Gelfanov V.M., El K., Chen A., Rohlfs R., DuBois B., Kruse Hansen A.M., Perez-Tilve D., Knerr P.J., D'Alessio D., … Finan B. Discovery of a potent GIPR peptide antagonist that is effective in rodent and human systems. *Mol. Metab*. 2022;66:101638. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101638

34. Shpakov A.O., Zorina I.I., Derkach K.V. Hot spots for the use of intranasal insulin: cerebral ischemia, brain injury, diabetes mellitus, endocrine disorders and postoperative delirium. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(4):3278. doi: 10.3390/ijms24043278

35. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233

36. Hadgu R., Worede A., Ambachew S. Prevalence of thyroid dysfunction and associated factors among adult type 2 diabetes mellitus patients, 2000-2022: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.* 2024;13(1):119. doi: 10.1186/s13643-024-02527-y

37. Ortiga-Carvalho T.M., Chiamolera M.I., Pazos-Moura C.C., Wondisford F.E. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Compr. Physiol*. 2016;6(3):1387–1428. doi: 10.1002/cphy.c150027

38. Angela De Stefano M., Porcelli T., Schlumberger M., Salvatore D. Deiodinases in thyroid tumorigenesis. *Endocr. Relat. Cancer*. 2023;30(5):e230015. doi: 10.1530/ERC-23-0015

Сведения об авторах:

Деркач Кира Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkatch_k@list.ru
Басова Наталия Евгеньевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru
Шпаков Александр Олегович, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4293-3162, e-mail: alex_shpakov@list.ru

Information about the authors:

Kira V. Derkach, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6555-9540, e-mail: derkatch_k@list.ru
Natalia E. Basova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7316-2882, e-mail: basovnat@mail.ru
Alexandr O. Shpakov, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4293-3162,
e-mail: alex_shpakov@list.ru

Поступила в редакцию 07.04.2025
После доработки 03.06.2025
После повторной доработки 21.08.2025
Принята к публикации 22.08.2025

Received 07.04.2025
Revision received 03.06.2025
Second revision received 21.08.2025
Accepted 22.08.2025

УДК 577.333:615.28:615.065 DOI: 10.18699/SSMJ20250518
Оригинальное исследование / Research article

Монофенольный антиоксидант комбинированного действия ТС-13 ускоряет восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании алопеции, индуцированной химиотерапией

Е.Б. Меньщикова[1], А.Е. Серых[1], Л.П. Ромах[1], Е.С. Петрова[1], М.В. Храпова[1], А.В. Чечушков[1], А.С. Олейник[2], Н.В. Кандалинцева[2]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Резюме

Химиотерапия по-прежнему занимает лидирующие позиции при лечении злокачественных новообразований, и крайне важным остается поиск способов и средств преодоления или смягчения ее побочных эффектов, в том числе выпадения волос (CIA, chemotherapy-induced alopecia). Несмотря на доказанную роль окислительного стресса в патогенезе CIA, число исследований по возможности применения антиоксидантов для ее предотвращения и лечения невелико. Цель настоящей работы – изучить влияние монофенола 3-(3′-*трет*-бутил-4′-гидроксифенил) пропилтиосульфоната натрия (ТС-13), обладающего прямым и опосредованным антиоксидантным действием, на восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании CIA. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 30 аутбредных мышах обоего пола, которые были разделены на четыре группы. Животные группы 1 – контроль ($n = 7$), мыши группы 2 за 14 дней до депиляции и на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой из расчета 100 мг/кг массы тела (группа «ТС-13», $n = 7$), у мышей групп 3 (группа «CIA», $n = 8$) и 4 (группа «CIA + ТС-13», $n = 8$) моделировали CIA, при этом животные группы 4 на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой. У всех животных выбривали спины, обработанные участки депилировали, на 9-й день мышам групп 3 и 4 внутрибрюшинно вводили раствор циклофосфамида (120 мг/кг массы тела). В дальнейшем спины фотографировали через день и анализировали полученные изображения, на 51-й день животных выводили из эксперимента, извлекали органы (печень, сердце, левая почка, селезенка) и взвешивали. **Результаты и их обсуждение.** По массе тела существенных различий между группами в динамике эксперимента не наблюдалось, обнаружена лишь тенденция к ее снижению у самцов, получавших циклофосфамид, на 17-й день ($p = 0{,}0662$). У мышей контрольной группы и получавших ТС-13 с питьевой водой интенсивный рост волос начинается на 11–13-й день эксперимента, полностью волосяной покров восстанавливается на 13–15-й день. У животных группы CIA фаза выраженного роста волос существенно сдвигается, начинаясь на 25-й день до полного зарастания на 40-й день, назначение мышам с CIA ТС-13 (группа 4) ускоряло процесс, хотя и не до значений интактного (группа 1, $p = 0{,}015$) и позитивного (группа 2, $p = 0{,}002$) контроля, быстрый рост шерсти начинался на 17-й день, полное восстановление волосяного покрова происходило на 31-й день, различие с группой 3 статистически значимо ($p = 0{,}004$). **Заключение.** Назначение ТС-13 ускоряет отрастание шерсти у мышей при моделировании CIA, хотя и не отменяет полностью способность циклофосфамида индуцировать потерю волос. Последнее мы склонны рассматривать как позитивный результат, свидетельствующий о том, что вещество не отменяет главное терапевтическое действие противоопухолевых средств – антипролиферативное.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, химиотерапия, побочное действие, антиоксиданты, Nrf2-опосредованный сигнальный путь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФИЦ ФТМ с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Автор для переписки. Меньщикова Е.Б., e-mail: lemen7383@mail.ru

Для цитирования. Меньщикова Е.Б., Серых А.Е., Ромах Л.П., Петрова Е.С., Храпова М.В., Чечушков А.В., Олейник А.С., Кандалинцева Н.В. Монофенольный антиоксидант комбинированного действия ТС-13 ускоряет восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании алопеции, индуцированной химиотерапией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):211–219 doi: 10.18699/SSMJ20250518

The dual-action monophenolic antioxidant TS-13 accelerates hair coat restoration in a mouse model of chemotherapy-induced alopecia

E.B. Menshchikova[1], A.E. Serykh[1], L.P. Romakh[1], E.S. Petrova[1], M.V. Khrapova[1], A.V. Chechushkov[1], A.S. Oleynik[2], N.V. Kandalintseva[2]

[1] *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

[2] *Novosibirsk State Pedagogical University*
630126, Novosibirsk, Vilyuyskaya st., 28

Abstract

Chemotherapy remains a mainstay in the treatment of malignant neoplasms, and the search for strategies to overcome or mitigate its side effects, including hair loss (CIA, chemotherapy-induced alopecia), remains extremely important. Despite the proven role of oxidative stress in the pathogenesis of CIA, the number of studies on the potential use of antioxidants for its prevention and treatment is limited. The aim of the study was to investigate the effect of the monophenol sodium 3-(3′-tert-butyl-4′-hydroxyphenyl) propylthiosulfonate (TS-13), which possesses direct and indirect antioxidant activity, on hair regrowth in mice modeling CIA. **Material and methods.** The study was performed on 30 outbred mice of both sexes, divided into 4 groups. Group 1 animals served as controls (n = 7). Mice in Group 2 received TS-13 in drinking water at a dose of 100 mg/kg body weight starting 14 days before depilation and throughout the experiment (Group "TS-13", n = 7). CIA was modeled in mice of Group 3 (Group "CIA", n = 8) and Group 4 (Group "CIA + TS-13", n = 8). Animals in Group 4 received TS-13 in drinking water throughout the entire experiment. The backs of all animals were shaved, and the treated areas were depilated. On day 9, mice in Groups 3 and 4 received an intraperitoneal injection of cyclophosphamide solution (120 mg/kg body weight). Subsequently, the backs were photographed every other day, and the obtained images were analyzed. On day 51, the animals were euthanized, organs (liver, heart, left kidney, spleen) were extracted and weighed. **Results and discussion.** No significant differences in body weight dynamics were observed between the groups during the experiment; only a tendency towards weight loss was detected in males receiving cyclophosphamide on day 17 (p = 0.0662). In mice of the control group and those receiving TS-13 in drinking water, intensive hair growth began on days 11–13 of the experiment, with complete hair regrowth occurring by days 13–15. In animals of the CIA group, the phase of pronounced hair growth was significantly delayed, starting on day 25 and reaching complete regrowth only by day 40. Administration of TS-13 to mice with CIA (Group 4) accelerated the process, although not to the level of the intact control (Group 1, p = 0.015) or the positive control (Group 2, p = 0.002). Rapid hair growth began on day 17, and complete hair regrowth occurred on day 31; the difference compared to Group 3 was statistically significant (p = 0.004). **Conclusions.** TS-13 administration accelerates hair regrowth in mice with CIA model, although it does not completely abolish cyclophosphamide's ability to induce hair loss. We consider the latter a positive outcome, indicating that the substance does not negate the key therapeutic effect of antitumor agents – their antiproliferative action.

Key words: malignant neoplasms, chemotherapy, adverse effects, antioxidants, Nrf2-mediated signaling pathway.

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

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the State assignment of the FRC FTM using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems».

Correspondence author. Menshchikova E.B., e-mail: lemen7383@mail.ru

Citation. Menshchikova E.B., Serykh A.E., Romakh L.P., Petrova E.S., Khrapova M.V., Chechushkov A.V., Oleynik A.S., Kandalintseva N.V. The dual-action monophenolic antioxidant TS-13 accelerates hair coat restoration in a mouse model of chemotherapy-induced alopecia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):211–219. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250518

Введение

В зависимости от большого количества обстоятельств злокачественного роста (локализации, стадии, разновидности, генетических особенностей, общего состояния организма, сопутствующих заболеваний и многих других) активированные кислородные метаболиты (АКМ) могут либо действовать как летучая движущая сила в патогенезе рака, индуцируя эффект опухолевого поля и стимулируя метастазирование, либо способствовать деструкции и угнетению пролиферации опухолевых клеток [1, 2]. Как бы то ни было, опухолевые клетки более уязвимы к клеточной

смерти, вызванной окислительным стрессом, чем нормальные ткани, что отчасти используют традиционные виды противоопухолевой терапии, такие как радио- и химиотерапия, и индуцируемая в результате их применения гиперпродукция АКМ приводит к гибели раковых клеток [3]. Несмотря на широкий спектр средств и способов, применяемых в настоящее время при лечении злокачественных новообразований, химиотерапия по-прежнему занимает лидирующие позиции, число получающих ее пациентов неуклонно увеличивается и в 2040 г. будет предположительно составлять около 15 млн человек [4]. Соответственно крайне важным остается поиск способов и средств преодоления или смягчения побочных эффектов химиотерапии, таких как кахексия, астения, аллодиния, желудочно-кишечные расстройства, миелосупрессия, органотоксичность (поражение паренхиматозных органов, в первую очередь сердца), нейротоксичность (в том числе «химический мозг»), дерматологическая токсичность, алопеция (CIA, chemotherapy-induced alopecia) [5–9]. Последняя не является жизнеугрожающей, однако представляет собой одно из наиболее очевидных и пугающих нежелательных эффектов системных цитотоксических препаратов, особенно для женщин [9].

Предлагаются различные способы предотвращения и лечения CIA. Наибольшую известность и популярность получило охлаждение кожи (в клинических исследованиях – кожи головы; на сегодняшний день – единственный подход, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) [9, 10], однако его эффективность существенно зависит от этнической принадлежности пациента и низка при химиотерапии на основе антрациклиновых антибиотиков [11]. В экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* демонстрируется позитивное действие всевозможных пищевых добавок с разным механизмом действия, в том числе антиоксидантным, безопасность большинства из которых (за исключением витамина D) сомнительна [12], предлагаются такие способы, как воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением [13] и ультразвуком [14]. Отдельного внимания заслуживает миноксидил – изначально данный препарат был введен в медицинскую практику как средство терапии гипертензии, но поскольку его прием в 20 % случаев сопровождался гипертрихозом, активно началось изучение возможности применения препарата для лечения облысения; в настоящее время 2%-й и 5%-й раствор миноксидила одобрен FDA для назначения при андрогенной алопеции [15], ведутся экспериментальные исследования эффективности соединения при CIA [9]. Тем не менее, учитывая разнообразие патогенетических механизмов, вызывающих CIA, и индивидуальную восприимчивость, можно утверждать, что ни одна стратегия не может быть эффективной при алопеции, вызванной различными методами лечения, и в настоящий момент проблема преодоления данного побочного эффекта химиотерапии остается достаточно острой.

Несмотря на доказанную роль окислительного стресса в патогенезе CIA, исследований по возможности применения антиоксидантов для ее предотвращения и лечения не очень много – вероятно, в силу двойственной природы редокс-среды, что, в частности, иллюстрируют работы, в основе которых лежит прямо противоположный подход [16]. Работы, посвященные анализу роли редокс-зависимого Nrf2-опосредованного сигнального пути, основного внутриклеточного регулятора внутриклеточного гомеостаза, не проводились; в базе данных PubMed по запросу «(Nrf2 OR Keap1) AND (alopecia OR «hair loss») AND chemotherapy» найдены две релевантные ссылки, обе – на обзорные статьи.

Рассматривая вопрос об использовании соединений с прямой и опосредованной редокс-активностью для нивелирования негативных последствий химиотерапии, важно соблюсти принцип *noli nocere* – предлагаемое вещество не должно ослаблять ее целевую эффективность. Как показано нами на моделях LLC и меланомы, при превентивном назначении синтезированный нами водорастворимый монофенол 3-(3′-*трет*-бутил-4′-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13), являющийся прямым антиоксидантом и способный индуцировать систему Keap1/Nrf2/ARE, не только не снижает, но даже усиливает противоопухолевый эффект доксорубицина, при этом сам в монорежиме угнетает рост опухоли и ослабляет побочные эффекты цитостатика, такие как кахексия, сплено- и кардиотоксичность [17, 18]. Более того, ТС-13 и препарат сравнения *трет*-бутилгидрохинон отменяли индуцированное доксорубицином выпадение шерстяного покрова дорсальной поверхности мышей-опухоленосителей [17].

Сказанное выше определило цель настоящего исследования – изучить влияние ТС-13 на восстановление волосяного покрова у мышей при моделировании CIA.

Материал и методы

Исследование выполнено на 30 аутбредных мышах обоего пола в возрасте двух месяцев с массой тела 21–23 г. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской

конвенцией по защите животных, используемых для научных целей (Страсбург, 1986), в условиях лабораторного вивария в клетках по 3–5 особей в каждой, при свободном доступе к пище и воде и нормальном световом режиме в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 22 от 02.07.2025).

Мыши были разделены равномерно по массе тела на четыре группы. Животные группы 1 – контроль (n = 7), мыши группы 2 за 14 дней до депиляции и на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой из расчета 100 мг/кг массы тела (группа «ТС-13», n = 7), у мышей групп 3 (группа «CIA», n = 8) и 4 (группа «CIA + ТС-13», n = 8) моделировали CIA, при этом животные группы 4 на протяжении всего эксперимента получали ТС-13 с питьевой водой. Поскольку у человека большинство волосяных фолликулов находится в анагене длительное время (2–6 лет) [19], для корректного моделирования CIA у мышей индуцировали анагенную фазу волосяного покрова. С этой целью у всех животных выбривали спины с помощью машинки для стрижки волос, затем под эфирным наркозом обработанные участки депилировали с помощью восковых полосок (Veet, США) (день 0). На 9-й день, когда все волосяные фолликулы переходят в стадию VI раннего анагена [20], мышам групп 3 и 4 внутрибрюшинно вводили раствор циклофосфамида (АО «Фармсинтез-Норд», г. Санкт-Петербург) в фосфатно-солевом буфере (120 мг/кг массы тела), животным групп 1 и 2 – эквиобъемно растворитель. В дальнейшем дорсальные поверхности мышей фотографировали через день на специально сконструированной установке, на однотонном фоне, при постоянном освещении. Для обеспечения неподвижности использовали кратковременное усыпление при помощи углекислого газа. Полученные изображения анализировали с помощью разработанной нами программы [21], результат ее первого алгоритма – создание бинарных масок объектов на изображениях (рис. 1). Далее программа определяет самый крупный черный контур внутри белого силуэта мыши и автоматически считает его площадь. На 40-й день происходило полное восстановление волосяного покрова, на 51-й день животных выводили из эксперимента, извлекали органы (печень, сердце, левая почка, селезенка) и взвешивали.

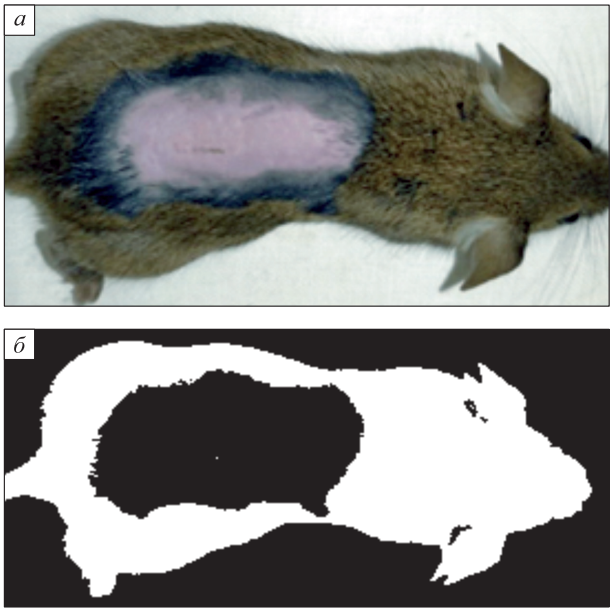


Рис. 1. *Исходное изображение (а) и созданное при помощи первой части алгоритма бинарное изображение (б)*

Fig. 1. *The original image (a) and the binary image created using the first part of the algorithm (б)*

Количественные данные на предварительном этапе статистического анализа оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка, согласно результатам которого переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Для оценки различий количественных данных в отдельных точках использовали критерий Манна – Уитни, для определения статистической значимости различий между рядами данных – метод Смита – Томсона [22]. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05, величину $0,05 < p < 0,10$ считали тенденцией.

Результаты

По массе тела существенных различий между группами в динамике эксперимента не наблюдалось (различия между рядами статистически не значимы, p = 0,430 для самцов и p = 0,790 для самок), обнаружена лишь тенденция к ее снижению у самцов, получавших циклофосфамид, на 17-й день (p = 0,0662) (рис. 2). По массе органов группы также не различались (табл. 1).

Как указано в разделе «Материал и методы», процедура депиляции синхронизировала переход волосяных фолликулов выбритого участка в фазу раннего анагена. Согласно данным литературы, после введения на 9-й день циклофосфамида анаген преобразуется в катаген на 16-й день, который на 24-й день сменяется стадией телогена,

последняя на 30-й день переходит в фазу анагена; видимая алопеция завершается на 16-й день, а восстановление от CIA начинается примерно на 25-й день [10, 23]. Поэтому период до 15-го дня определяют как раннюю фазу, с 16-го по 29-й день – как среднюю, после 30-го дня – как позднюю [10].

Наше исследование также показало, что у мышей контрольной группы и получавших ТС-13 с питьевой водой интенсивный рост волос начинается на 11-й и 13-й день эксперимента соответственно, и полностью волосяной покров восстанавливается на 13-й и 15-й день (различия между рядами статистически не значимы, $p = 0{,}920$). В то же время у животных группы 3 (инъекция циклофосфамида) фаза выраженного роста волос существенно сдвигается, начинаясь на 25-й день до полного зарастания на 40-й день (отличие от динамики показателя контроля статистически значимо, $p = 0{,}000$); назначение мышам с CIA ТС-13 (группа 4) ускоряло процесс, хотя и не до значений интактного (группа 1, $p = 0{,}015$) и позитивного контроля (группа 2, $p = 0{,}002$), быстрый рост шерсти начинался на 17-й день, 100%-е вос-

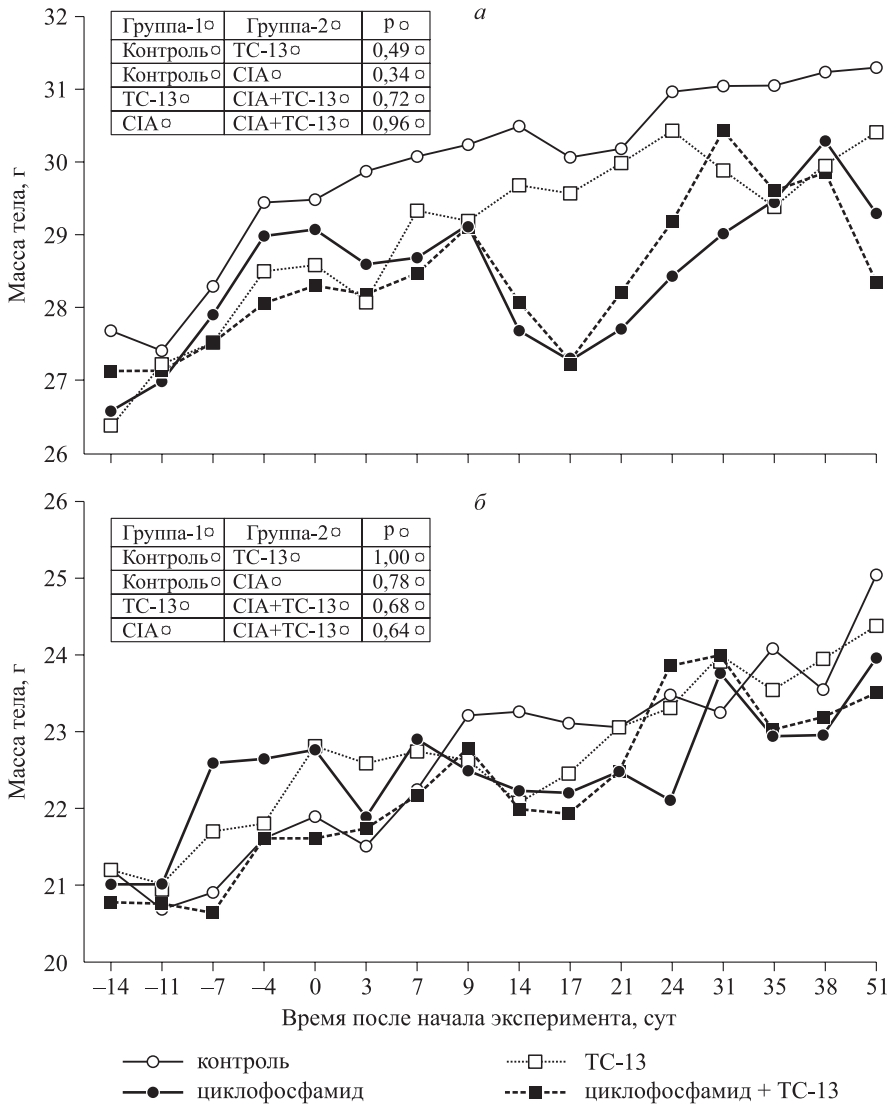


Рис. 2. *Изменение массы тела самцов (а) и самок (б) мышей. Для удобства восприятия межквартильные интервалы не приведены. На вставках – величины статистической значимости различий между рядами данных согласно методу Смита – Томсона*

Fig. 2. *Changes in body weight of male (a) and female mice (b). For ease of understanding, interquartile ranges are not shown. The insets show the statistical significance of differences between data series according to the Smith – Thomson method*

Таблица 1. *Масса печени, сердца, левой почки и селезёнки мышей на 51-й день эксперимента*

Table 1. *The weight of the liver, heart, left kidney and spleen of mice on the 51st day of the experiment*

Группа	Сердце, мг	Печень, г	Левая почка, мг	Селезенка, мг
Самцы				
Контроль, *n* = 4	135,6 [125,6; 145,0]	1,265 [1,159; 1,293]	146,1 [142,0; 150,0]	65,5 [54,9; 68,9]
ТС-13, *n* = 4	138,9 [125,7; 153,05]	1,198 [1,157; 1,208]	149,3 [140,7; 155,5]	73,3 [60,5; 76,7]
Циклофосфамид, *n* = 5	125,1 [122,0; 132,6]	1,128 [1,104; 1,187]	142,5 [135,4; 151,9]	69,1 [66,9; 79,6]
Циклофосфамид + ТС-13, *n* = 4	132,2 [128,9; 137,85]	1,003 [0,931; 1,111]	143,7 [134,3; 150,1]	65,1 [61,9; 73,6]
Самки				
Контроль, *n* = 3	110,2 [99,8; 157,4]	0,943 [0,933; 0,995]	123,9 [118,0; 123,9]	68,7 [67,7; 77,9]
ТС-13, *n* = 3	102,3 [91,8; 129,1]	0,869 [0,780; 0,957]	116,6 [108,7; 118,2]	61,0 [58,3; 79,7]
Циклофосфамид, *n* = 3	128,4 [117,9; 131,9]	0,888 [0,868; 1,089]	123,0 [109,3; 137,7]	77,6 [60,0; 100,3]
Циклофосфамид + ТС-13, *n* = 4	108,3 [101,5; 114,7]	0,917 [0,885; 0,949]	122,3 [117,9; 124,5]	67,7 [67,0; 70,5]

становление волосяного покрова происходило на 31-й день, различие с группой 3 статистически значимо ($p = 0{,}004$) (табл. 2).

Обсуждение

За рост волос на голове человека отвечают главным образом волосяные фолликулы, которые проходят циклические стадии: анаген (фаза роста), катаген (переходная фаза) и телоген (фаза покоя) [24]; телогеновые фолликулы не способны производить новый стержень волоса, пока не перейдут в стадию анагена. Химиотерапия, мишенью которой априори являются быстропролиферирующие клетки, подавляет и размножение кератиноцитов волосяного матрикса, находящихся в фазе зрелого анагена, в результате чего нарушается структура и функции фолликулов, и они массированно переходят в фазу телогена [25, 26], происходит выраженная потеря волос – существенный психотравмирующий негативный побочный эффект назначения цитостатиков.

Назначение ТС-13 существенно ускоряло (сдвигало влево среднюю и позднюю фазу) отрастание шерсти у животных с CIA, хотя и не отменяло полностью способность цитостатика индуцировать потерю волос. Мы склонны рассматривать последнее как позитивный результат, поскольку, как сказано выше, главное терапевтическое действие противоопухолевых средств – антипролиферативное. Здесь же кроется ограничение данного исследования – не совсем понятно, насколько ТС-13 и его метаболиты вмешиваются в выполнение цитостатиками их прямой функции. Хотя ранее нами показано, что соединение не только не подавляет, но и усиливает онкостатический эффект доксорубицина [17], тем не менее следует проанализировать события на молекулярно-клеточном уровне, чтобы прояснить механизмы, лежащие в основе действия ТС-13. Основываясь на выполненных ранее работах *in vitro* и *in vivo*, мы склонны связывать их со способностью соединения индуцировать Nrf2-зависимый путь, так как реализация его прямого антиоксидантного/антирадикального действия *in vivo* вряд ли возможна в силу относительно невысокой концентрации в кровотоке при поступлении *per os* [27], однако данная гипотеза требует подтверждения. Кроме того, указанное ограничение можно устранить, изменив способ введения соединения с системного на топический.

Сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE, как и другие процессы, связанные с нарушением и/или регуляцией редокс-баланса, играет в канцерогенезе двойственную роль. Тем не менее в настоящее время активно обсуждается вопрос о целесообразности усиления активности Nrf2-опосредованного пути для нивелирования побочных эффектов химиотерапии, о которых сказано выше. Учитывая, что волосы служат ключевыми элементами, свидетельствующими о хорошем здоровье, красоте и молодости, их выпадение, не столь опасное с точки зрения патофизиологии, может вызывать у пациентов настолько выраженный эмоциональный дистресс, что они в ряде случаев (до 14 % [28]) отказываются от противоопухолевой терапии, невзирая на возможность летального исхода. В исследовании с участием 179 лиц мужского и женского пола, у которых развилась CIA, 56,4 % опрошенных считали, что выпадение волос является наиболее тяжелым побочным эффектом химиотерапии, и 72 % заявили,

Таблица 2. *Динамика восстановления волосяного покрова дорсальной поверхности мышей при моделировании CIA (площадь депилированного участка, % от площади дорсальной поверхности)*

Table 2. *Dynamics of hair growth recovery on the dorsal skin of mice in a CIA model (area of depilated area, % of dorsal surface area)*

Сутки	Контроль	ТС-13	CIA	CIA + ТС-13
0	50 [50; 50]	50 [50; 50]	50 [50; 50]	50 [50; 50]
1	51,20 [47,04; 56,34]	59,33 [56,68; 67,45]	53,59 [51,53; 54,99]	59,27 [56,20; 61,99]
3	61,63 [58,76; 65,41]	67,44 [65,63; 72,58]	62,16 [61,22; 64,49]	63,83 [58,65; 67,36]
5	61,86 [59,27; 68,28]	67,66 [63,13; 73,40]	62,26 [60,67; 64,87]	66,26 [63,96; 68,90]
7	72,37 [71,72; 82,84]	69,32 [65,35; 74,10]	66,32 [63,70; 66,73]	68,46 [66,99; 70,63]
9	73,09 [70,52; 78,30]	72,75 [67,69; 78,71]	67,00 [65,65; 69,47]	69,16 [64,86; 71,10]
11	75,28 [71,57; 81,20]	76,03 [72,87; 87,60]	68,33 [67,22; 71,35]	69,27 [67,69; 72,99]
13	90,18 [89,68; 96,63]	77,54 [71,29; 80,55]	68,74 [66,36; 71,75]	69,86 [65,09; 71,65]
15	100,00 [89,67; 100,00]	87,40 [82,94; 92,21]	68,99 [68,27; 70,66]	70,42 [67,76; 73,35]
17	100,00 [93,06; 100,00]	93,70 [89,55; 96,10]	69,06 [67,73; 73,47]	70,45 [67,04; 74,36]
19	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [96,17; 100,00]	70,13 [68,76; 71,03]	70,49 [66,31; 75,36]
21	100,00 [97,33; 100,00]	100,00 [92,00; 100,00]	70,48 [68,26; 73,19]	72,79 [64,33; 74,60]
23	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [88,72; 100,00]	71,40 [69,25; 77,54]	82,00 [80,67; 86,95]
25	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [97,19; 100,00]	86,73 [83,02; 96,68]	87,53 [85,53; 89,40]
28	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	87,45 [86,62; 100,00]	89,96 [89,38; 95,51]
31	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	90,19 [88,70; 92,04]	91,83 [90,43; 95,69]
34	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	93,05 [90,88; 100,00]	93,97 [93,18; 100,00]
37	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	94,16 [91,16; 100,00]	94,96 [91,90; 100,00]
40	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [94,79; 100,00]	100,00 [98,64; 100,00]
43	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [100,00; 100,00]	100,00 [92,48; 100,00]	100,00 [88,75; 100,00]

что потеря волос влияет на их социальную жизнь [9].

В этой связи выявленное нами ускорение регенерации шерсти у мышей с CIA под влиянием ТС-13 – многообещающий результат, который нуждается в дополнительных исследованиях.

Заключение

Назначение ТС-13 ускоряет отрастание шерсти у мышей при моделировании CIA, хотя и не отменяет полностью способность циклофосфамида индуцировать потерю волос. Последнее мы склонны рассматривать как позитивный результат, свидетельствующий о том, что вещество не отменяет главное терапевтическое действие противоопухолевых средств – антипролиферативное.

Список литературы / References

1. Liao Z., Chua D., Tan N.S. Reactive oxygen species: a volatile driver of field cancerization and metastasis. *Mol. Cancer*. 2019;18(1):65. doi: 10.1186/s12943-019-0961-y

2. Tiwari R., Mondal Y., Bharadwaj K., Mahajan M., Mondal S., Sarkar A. Reactive oxygen species (ROS) and their profound influence on regulating diverse aspects of cancer: A concise review. *Drug Dev. Res.* 2025;86(4):e70107. doi: 10.1002/ddr.70107

3. Chen D., Guo Z., Yao L., Sun Y., Dian Y., Zhao D., Ke Y., Zeng F., Zhang C., Deng G., Li L. Targeting oxidative stress-mediated regulated cell death as a vulnerability in cancer. *Redox Biol.* 2025;84:103686. doi: 10.1016/j.redox.2025.103686

4. Wilson B.E., Jacob S., Yap M.L., Ferlay J., Bray F., Barton M.B. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):769–780. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30163-9

5. Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans.* 2018;47(19):6645–6653. doi: 10.1039/c8dt00838h

6. Zhou Y.Q., Liu D.Q., Chen S.P., Chen N., Sun J., Wang X.M., Cao F., Tian Y.K., Ye D.W. Nrf2 activation ameliorates mechanical allodynia in paclitaxel-induced neuropathic pain. *Acta Pharmacol. Sin.*

2020;41(8):1041–1048. doi: 10.1038/s41401-020-0394-6

7. Leskinen S., Alsalek S., Galvez R., Ononogbu-Uche F.C., Shah H.A., Vojnic M., D'Amico R.S. Chemotherapy-related cognitive impairment and changes in neural network dynamics: A systematic review. *Neurology*. 2025;104(2):e210130. doi: 10.1212/wnl.0000000000210130

8. Reis-Mendes A., Ferreira M., Padrao A.I., Duarte J.A., Duarte-Araujo M., Remiao F., Carvalho F., Sousa E., Bastos M.L., Costa V.M. The role of Nrf2 and inflammation on the dissimilar cardiotoxicity of doxorubicin in two-time points: a cardio-oncology in vivo study through time. *Inflammation*. 2024;47(1):264–284. doi: 10.1007/s10753-023-01908-0

9. Wikramanayake T.C., Haberland N.I., Akhundlu A., Laboy Nieves A., Miteva M. Prevention and treatment of chemotherapy-induced alopecia: What is available and what is coming? *Curr. Oncol.* 2023;30(4):3609–3626. doi: 10.3390/curroncol30040275

10. Aiba T., Kono Y., Etoh T., Kawano Y., Oshima Y., Inomata M. Efficacy of cooling therapy and alpha-lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model. *Cancer Sci.* 2023;114(3):1007–1014. doi: 10.1111/cas.15639

11. He M., Jia H. Enhancing access to scalp cooling therapy: How can we move forward? A response to Novice et al's "the financial burden of scalp cooling therapy: A nonprofit organization data analysis". *J. Am. Acad. Dermatol.* 2025; Online ahead of print. doi: 10.1016/j.jaad.2025.03.093

12. Sechi A., Cedirian S., Brunetti T., Quadrelli F., Torres F., Tosti A., Rinaldi F., Pinto D., Bolognino R., Marzano A.V., Piraccini B.M. Safety first: A comprehensive review of nutritional supplements for hair loss in breast cancer patients. *Nutrients*. 2025;17(9):1451. doi: 10.3390/nu17091451

13. Perez S.M., Vattigunta M., Kelly C., Eber A. Low-level laser and LED therapy in alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol. Surg.* 2025;51(2):179–183. doi: 10.1097/DSS.0000000000004442

14. Amaya C., Smith E.R., Xu X.X. Low intensity ultrasound as an antidote to taxane/paclitaxel-induced cytotoxicity. *J. Cancer*. 2022;13(7):2362–2373. doi: 10.7150/jca.71263

15. Majewski M., Gardas K., Waskiel-Burnat A., Ordak M., Rudnicka L. The role of minoxidil in treatment of alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2024;13(24):7712. doi: 10.3390/jcm13247712

16. Zhang Y., Jimenez J.J. Mild oxidative stress protects against chemotherapy-induced hair loss. *Front. Oncol.* 2022;12:1078916. doi: 10.3389/fonc.2022.1078916

17. Меньщикова Е.Б., Храпова М.В., Кожин П.М., Чечушков А.В., Петрова Е.С., Серых А.Е., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В. Оригинальный синтетический монофенольный антиоксидант комбинированного действия угнетает рост опухоли *in vivo*. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):128–137. doi: 10.18699/SSMJ20240612

Menshchikova E.B., Khrapova M.V., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Petrova E.S., Serykh A.E., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Original synthetic monophenolic antioxidant with combined effect inhibits its tumor growth *in vivo*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(6):128–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240612

18. Menshchikova E.B., Knyazev R.A., Trifonova N.V., Deeva N.A., Kolpakov A.R., Romakh L.P., Kandalintseva N.V. Synthetic antioxidant TS-13 reduces the cardiotoxicity of doxorubicin. *Cell Tissue Biol.* 2024;18(5):570–578. doi: 10.1134/s1990519x24700445

19. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol. Rev.* 2001;81(1):449–494. doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.449

20. Paus R., Handjiski B., Eichmuller S., Czarnetzki B.M. Chemotherapy-induced alopecia in mice. Induction by cyclophosphamide, inhibition by cyclosporine A, and modulation by dexamethasone. *Am. J. Pathol.* 1994;144(4):719–734.

21. Серых А.Е. Интерактивная система обработки изображений с автоматической генерацией отчетов. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025613112; опубл. 28.01.2025.

22. Elso C.M., Roberts L.J., Smyth G.K., Thomson R.J., Baldwin T.M., Foote S.J., Handman E. Leishmaniasis host response loci (lmr1-3) modify disease severity through a Th1/Th2-independent pathway. *Genes Immun.* 2004;5(2):93–100. doi: 10.1038/sj.gene.6364042

23. Hendrix S., Handjiski B., Peters E.M., Paus R. A guide to assessing damage response pathways of the hair follicle: lessons from cyclophosphamide-induced alopecia in mice. *J. Invest. Dermatol.* 2005;125(1):42–51. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23787.x

24. Welle M.M. Basic principles of hair follicle structure, morphogenesis, and regeneration. *Vet. Pathol.* 2023;60(6):732–747. doi: 10.1177/03009858231176561

25. Chen S.S., Zhang Y., Lu Q.L., Lin Z., Zhao Y. Preventive effects of cedrol against alopecia in cyclophosphamide-treated mice. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016;46:270–276. doi: 10.1016/j.etap.2016.07.020

26. Jadkauskaite L., Coulombe P.A., Schafer M., Dinkova-Kostova A.T., Paus R., Haslam I.S. Oxidative stress management in the hair follicle: Could targeting NRF2 counter age-related hair disorders and beyond? *Bioessays*. 2017;39(8):1700029. doi: 10.1002/bies.201700029

27. Храпова М.В., Брюшинина О.С., Зюзькова Ю.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Новый

синтетический монофенольный антиоксидант ТС-13 проникает через гематоэнцефалический барьер. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(5):127–134. doi: 10.18699/SSMJ20230513

Khrapova M.V., Bryushinina O.S., Zyuzkova Yu.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. New synthetic monophenolic antioxidant TS-13 penetrates the blood-brain barrier. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(5):127–134. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230513

28. Perez A.M., Haberland N.I., Miteva M., Wikramanayake T.C. Chemotherapy-induced alopecia by docetaxel: Prevalence, treatment and prevention. *Curr Oncol*. 2024;31(9):5709–5721. doi: 10.3390/curroncol31090423

Сведения об авторах:

Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Серых Анастасия Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Ромах Лидия Петровна, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru
Петрова Екатерина Сергеевна, к.т.н., ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru
Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Чечушков Антон Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com
Олейник Алёна Сергеевна, к.х.н., e-mail: oleinikaliona@gmail.com
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Information about the authors:

Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru
Anastasia E. Serykh, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Lidia P. Romakh, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru
Ekaterina S. Petrova, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru
Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Anton V. Chechushkov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0238-4533, e-mail: achechushkov@gmail.com
Alyona S. Oleynik, candidate of chemical sciences, e-mail: oleinikaliona@gmail.com
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru

Поступила в редакцию 07.07.2025
После доработки 13.07.2025
Принята к публикации 22.09.2025

Received 07.07.2025
Revision received 13.07.2025
Accepted 22.09.2025

УДК 616-006:579.6:579.8 DOI: 10.18699/SSMJ20250519
Оригинальное исследование / Research article

Изменения микробиоты кишечника самок крыс Wistar с химически индуцированным раком молочной железы

А.Ф. Повещенко[1], В.Н. Черкас[1], А.А. Шипова[2], А.В. Кабаков[1], О.В. Казаков[1], Е.Ю. Кондратюк[1], Н.Р. Бодрова[1], Г.В. Васильев[2]

[1] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

[2] ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Резюме

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место по заболеваемости и входит в пятерку самых смертельных злокачественных опухолей в мире и в России. Увеличивается количество исследований, выявляющих связь микробиоты с возникновением и/или прогрессированием РМЖ, а также других онкологических заболеваний. Микробиота кишечника рассматривается как потенциальный диагностический и прогностический онкобиомаркер. Цель исследования – проведение метагеномного анализа состава микробиоты кишечника методом секвенирования гена *16S рРНК* у самок крыс линии Wistar с химически индуцированным РМЖ и последующим проведением химиотерапии, оперативного лечения и комбинации данных методов лечения. **Материал и методы.** Исследования выполнены на половозрелых самках крыс линии Wistar. На начало эксперимента возраст животных составлял 3 месяца, масса – 250–300 г. Для исследования было сформировано 5 групп: интактные крысы ($n = 6$); крысы с РМЖ без лечения ($n = 7$); крысы с РМЖ, которым проводили химиотерапию в монорежиме ($n = 8$); крысы с РМЖ, которым выполняли только хирургическое удаление опухоли ($n = 10$); крысы с РМЖ, которым проводили хирургическое удаление опухоли и химиотерапию ($n = 9$). У животных собирали образцы фекалий для последующего метагеномного анализа методом секвенирования гена *16S рРНК* (прижизненно), которое проводили с использованием MiSeq System (Illumina, США) набором MiSeq Reagent Kit v2 (500-cycles) парноконцевыми чтениями 2×250 п.н. **Результаты и их обсуждение.** Большинство выделенных бактерий в экспериментальных группах принадлежало к типам Firmicutes и Bacteroidetes – типичным представителям микробиоты ЖКТ крыс Wistar. В группе с РМЖ без лечения в составе кишечной микрофлоры отмечался дисбиоз за счет повышения уровня Bacteroidetes и численности бактерий типа Actinobacteria. После химиотерапии РМЖ выявлено снижение уровня Firmicutes при повышении количества Bacteroidetes и Proteobacteria, после оперативного лечения – увеличение численности Verrucomicrobia, обусловленное влиянием Verrucomicrobia на репарацию операционной раны. При химически индуцированном РМЖ, а также при разных методах лечения в кишечнике крыс обнаружено снижение соотношения Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes) по сравнению с интактными животными. Чтобы понять, можно ли использовать данное соотношение в качестве дополнительного диагностического биомаркера РМЖ, требуется дальнейшее исследование на пациентах с РМЖ.

Ключевые слова: индуцированный рак молочной железы, секвенирование, микробиота, соотношение Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes), оперативное лечение, химиотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Черкас В.Н., e-mail: valeriya_korol@mail.ru

Для цитирования. Повещенко А.Ф., Черкас В.Н., Шипова А.А., Кабаков А.В., Казаков О.В., Кондратюк Е.Ю., Бодрова Н.Р., Васильев Г.В. Изменения микробиоты кишечника самок крыс Wistar с химически индуцированным раком молочной железы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):220–227. doi: 10.18699/SSMJ20250519

Changes in the intestinal microbiota of female Wistar rats with chemically induced breast cancer

A.F. Poveshchenko[1], V.N. Cherkas[1], A.A. Shipova[2], A.V. Kabakov[1], O.V. Kazakov[1], E.Yu. Kondratyuk[1], N.R. Bodrova[1], G.V. Vasiliev[2]

[1] *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –*
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630060, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

[2] *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentieva ave., 10

Abstract

Breast cancer (BC) is the leading cancer in terms of incidence and is among the five most lethal malignant tumors in the world and in Russia. The number of studies revealing the relationship between microbiota and the occurrence and/or progression of BC, as well as other oncological diseases, is increasing. Intestinal microbiota is considered as a potential diagnostic and prognostic oncobiomarker. The aim of the study was to conduct a metagenomic analysis of the intestinal microbiota composition using *16S rRNA* gene sequencing in female Wistar rats with chemically induced BC and subsequent chemotherapy, surgery, and a combination of these treatment methods.**Material and methods.** The studies were performed on mature female Wistar rats. At the beginning of the experiment, the age of female Wistar rats was 3 months, and the weight of the animals was 250–300 g. For the study, 5 groups were formed: intact rats (n = 6); rats with BC without treatment (n = 7); rats with BC that received chemotherapy alone (n = 8); rats with BC that received only surgical removal of the tumor (n = 10); rats with BC that received surgical removal of the tumor and chemotherapy (n = 9). Fecal samples from the studied groups of rats were collected for subsequent metagenomic analysis by *16S rRNA* gene sequencing, which was performed using the MiSeq System (Illumina, USA) with the MiSeq Reagent Kit v2 (500-cycles) with 2×250 bp double-ended reads. **Results and discussion**. The most of the isolated bacteria in the experimental groups belonged to the Firmicutes and Bacteroidetes types, typical representatives of the gastrointestinal tract microbiota of Wistar rats. In the group with BC without treatment, dysbiosis was observed in the intestinal microflora due to an increase in the level of Bacteroidetes and the number of bacteria such as Actinobacteria. After chemotherapy, a decrease in the level of Firmicutes with an increase in the number of Bacteroidetes and Proteobacteria was found, after surgical treatment an increase in Verrucomicrobia was revealed, due to the effect of Verrucomicrobia on the reparation of the surgical wound. With chemically induced BC, as well as with different treatment methods, a decrease in the Firmicutes /(Firmicutes + Bacteroidetes) ratio was found in the intestines of rats compared to the intact animals. Further studies in breast cancer patients are needed to understand whether this ratio can be used as an additional diagnostic biomarker for BC.

Key words: induced breast cancer, sequencing, microbiota, Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes) ratio, surgical treatment, chemotherapy.

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

Correspondence author. Cherkas V.N., e-mail: valeriya_korol@mail.ru

Citation. Poveshchenko A.F., Cherkas V.N., Shipova A.A., Kabakov A.V., Kazakov O.V., Kondratyuk E.Yu., Bodrova N.R., Vasiliev G.V. Changes in the intestinal microbiota of female Wistar rats with chemically induced breast cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):220–227. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250519

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в мире по заболеваемости и смертности [1, 2]. Доказано, что микробиота задействована в важнейших процессах жизнедеятельности макроорганизма, а ее дисбаланс ассоциирован с развитием многих заболеваний, таких как ожирение, воспалительные заболевания кишечника, онкологические заболевания [3–5]. В настоящее время микробиота кишечника рассматривается как потенциальный диагностический и прогностический онкобиомаркер [3, 6, 7]. При этом следует отметить отсутствие исследований микробиоты в условиях экспериментального РМЖ или после проведения химиотерапии и оперативного лечения.

В представленной работе проведен метагеномный анализ состава микробиоты кишечника методом секвенирования гена *16S рРНК* у самок крыс линии Wistar с химически индуцированным РМЖ и последующим проведением химиотерапии, оперативного лечения и комбинации данных методов.

Материал и методы

Исследование выполнено на половозрелых самках крыс линии Wistar с соблюдением этических принципов, изложенных в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных. На начало эксперимента возраст животных составлял 3 месяца, масса – 250–300 г. Для исследования сформировано пять

групп животных: интактные крысы (контроль, $n = 6$); крысы с РМЖ без лечения (РМЖ, $n = 7$); крысы с РМЖ, которым проводили химиотерапию (ХТ) в монорежиме (РМЖ+ХТ, $n = 8$); крысы с РМЖ, которым выполняли только хирургическое удаление опухоли (РМЖ+О, $n = 10$); крысы с РМЖ, которым проводили хирургическое удаление опухоли и химиотерапию (РМЖ+О+ХТ, $n = 9$). РМЖ индуцировали 5-кратным подкожным введением N-метил-N-нитрозомочевины (Sigma-Aldrich, США) с интервалом в 7 дней в область 2-й молочной железы справа [8], через 6 месяцев начинали лечение. ХТ проводили внутрибрюшинной инъекцией доксорубицина в суммарной дозе 30 мг/м^2.

Нуклеиновые кислоты из замороженных образцов фекалий выделяли с помощью набора Meta Fec (Raissol Bio, РФ) в соответствии с рекомендациями производителя. ПЦР на район V4 проводили с использованием праймеров V4-515F 5'-GTGCCAGCMGCCGCGGTAA-3' и V4-806R 5'-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3'. Полученные ампликоны выделяли сорбцией на магнитных частицах AmPure XP, 60 нг ампликона использовали для получения NGS-библиотек набором Kapa Hyper Prep Kit с использованием двойных индексов KAPA UDI Adapter Kit (Roche, США), согласно инструкции производителя. Качество и молярность полученных библиотек определяли на биоанализаторе BA2100 набором High Sensitivity DNA Kit (Agilent, США). Секвенирование района V4 гена *16S* рРНК проводили с использованием MiSeq System (Illumina, США) набором MiSeq Reagent Kit v2 (500-cycles) парноконцевыми чтениями 2×250 п.н.

При биоинформатической обработке из библиотек ампликонов удалены праймеры с использованием cutadapt (3.5), оставлены прочтения со средним значением качества выше 18 и длиной более 200; шумоподавление было выполнено при помощи QIIME 2 (2023.9). При помощи классификатора, предобученного на базе данных GreenGenes с 99 % OTU, выполнено соотнесение каждого варианта ампликонной последовательности (amplicon sequence variant, ASV) с таксономической единицей с использованием QIIME2, посчитаны различные метрики альфа-разнообразия (индексы Шеннона, Пиелу, Симпсона, Чао 1). Для расчета попарных сравнений между группами использован критерий Уилкоксона с поправкой Бенджамини – Хохберга на множественное тестирование. Данные отфильтрованы по порогу значимости eBH < 0,05.

Метрики бета-разнообразия посчитаны при помощи библиотеки vegan (2.6–4) для R, на основе которых построены диаграммы методом анализа главных координат (PCoA). При помощи библиотеки ALDex2 (1.34.0) для R проведен дифференциальный анализ численности микроорганизмов на максимально доступном таксономическом уровне для попарного сравнения разных видов лечения. Данные отфильтрованы по порогу значимости eBH < 0,05. Для построения графика данные по процентному содержанию каждого ASV в образцах сгруппированы до уровня класса.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США), меры центральной тенденции и рассеяния описаны медианой, нижним и верхним квартилем (Me [Q1; Q3]), статистическую значимость различий рассчитывали по критерию Манна – Уитни при значениях $p < 0,05$. Статистическая значимость различий в соотношении Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroides) оценивали с помощью критерия Уилкоксона с поправкой Бонферрони.

Результаты и их обсуждение

В результате секвенирования для каждого образца получены парные риды (медиана составила 169460 парных ридов на образец) длиной 250 п.н., после обработки которых получено 2687 ASV со средней длиной 253 нуклеотида. Преимущественно все ASV таксономически охарактеризованы до максимально доступного уровня, сформировано 378 таксономически классифицированных кластеров (рис. 1).

Обнаружены внутригрупповые различия таксономического состава микробиоты кишечника крыс (табл. 1). Для анализа межгрупповых различий использовали таксоны, составляющие более 20 % ASV на образец. В сравнении с группой интактных животных изменения в составе кишечной микрофлоры в сторону дисбиоза отмечены у животных с РМЖ без лечения. В 33 раза увеличился уровень Bacteroidetes, а также численность бактерий типа Actinobacteria. В группе РМЖ с последующей ХТ показаны значительные изменения в составе микробиоты кишечника, о чем свидетельствуют снижение уровня Firmicutes, повышение уровня Bacteroidetes и Proteobacteria. Повышение уровня Proteobacteria связано с воспалительными заболеваниями кишечника и опухолями в его толстом отделе, а также в целом указывает на такую общую причину, как воспаление [9, 10]. После оперативного лечения РМЖ и после оперативного лечения РМЖ и последующей ХТ наблюдали увеличение численности Verrucomicrobia. По-видимому, это может быть обусловлено хирургическим удалением первичного опухолевого очага и последующим заживлением

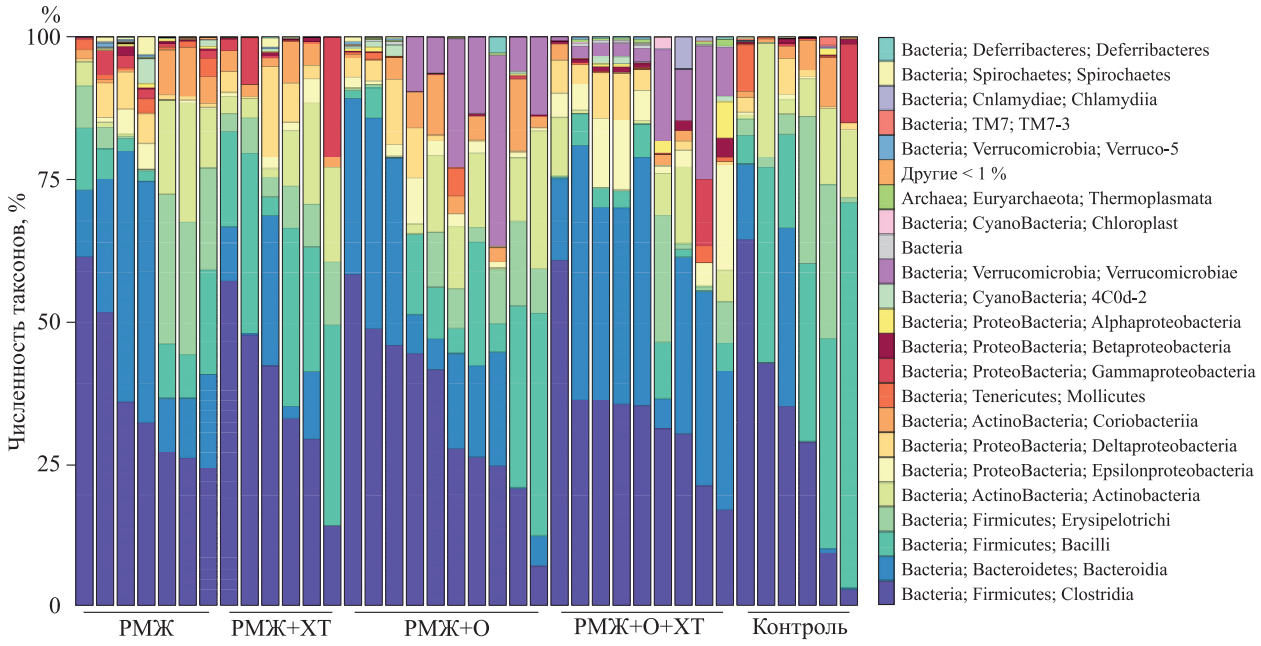


Рис. 1. *Доля микроорганизмов разных классов в составе кишечной микробиоты крыс, %. ASV, чья численность суммарно по всем образцам была менее 1 %, сгруппированы в «Другие < 1 %»*

Fig. 1. *The proportion of microorganisms of different classes in rat intestinal microbiota, %. ASVs with a total population of less than 1 % in all samples are grouped into "Другие < 1 %"*

Таблица 1. *Основные выделенные таксоны кишечной микробиоты крыс, усл. ед.*

Table 1. *The main isolated taxa of rat intestinal microbiota, arb. units*

Группа	Выделенные таксоны (более 20 % ASV на образец)	Количество выделенных классов бактерий
Контрольная группа (n = 6)	класс Clostridia (тип Firmicutes)	32 [14,45; 40,93]
	класс Bacteroidia (тип Bacteroidetes)	0,5 [0,25; 10,1]
	класс Bacilli (тип Firmicutes)	32,8 [20,09; 36,2]
	класс Erysipelotrichi (тип Firmicutes)	3,2 [2,08; 20,22]
РМЖ (n = 7)	класс Clostridia (тип Firmicutes)	32,2 [26,77; 43,91]
	класс Bacteroidia (тип Bacteroidetes)	16,36 [11,05; 32,85]
	класс Erysipelotrichi (тип Firmicutes)	7,4 [2,12; 20,55]
	класс Actinobacteria (тип Actinobacteria)	4,2 [0,58; 13,43]
РМЖ+ХТ (n = 8)	класс Clostridia (тип Firmicutes)	37,8 [30,51; 40,93]
	класс Bacteroidia (тип Bacteroidetes)	5,8 [0,73; 11,28]
	класс Bacilli (тип Firmicutes)	26,5 [18,09; 31,5]
	класс Gammaproteobacteria (тип Proteobacteria)	1,14 [0,18; 6,55]
РМЖ+О (n = 10)	класс Clostridia (тип Firmicutes)	34,6 [25,2; 45,64]
	класс Bacteroidia (тип Bacteroidetes)	16,4 [5,79; 28,13]
	класс Bacilli (тип Firmicutes)	7,1 [4,58; 19,74]
	класс Verrucomicrobiae (тип Verrucomicrobia)	7,9 [1,47; 13,43]
	класс Actinobacteria (тип Actinobacteria)	6,3 [0,23; 12,46]
РМЖ+О+ХТ (n = 9)	класс Clostridia (тип Firmicutes)	35,4 [30,42; 36,31]
	класс Bacteroidia (тип Bacteroidetes)	33,8 [24,41; 34,32]
	класс Verrucomicrobiae (тип Verrucomicrobia)	2,4 [2,23; 8,94]
	класс Erysipelotrichi (тип Firmicutes)	0,19 [0,17; 0,99]

операционной раны. По данным литературы, при трансмуральном дефекте стенки толстой кишки *Akkermansia muciniphila* типа Verrucomicrobia улучшает заживление ран путем активации механизма MyD88-зависимого пути, участвующего в контроле и регуляции экспрессии ИЛ-22, ускоряющего заживление ран, регенерацию тканей и выработку слизи [11, 12].

Как показано на рис. 2, обнаружены различия по 27 ASV между группой РМЖ без лечения и группой с хирургическим удалением опухоли и химиотерапией, по 22 ASV – между группами РМЖ+ХТ и РМЖ+О+ХТ, по 21 ASV – между контролем и животными с хирургическим удалением опухоли и химиотерапией, по 9 ASV – между группами РМЖ+О и РМЖ+О+ХТ, по 4 ASV – между группой с РМЖ без лечения и группой с хирургическим удалением опухоли, а также между группами РМЖ+ХТ и РМЖ+О, по 2 ASV – между контрольной группой и группой с хирургическим удалением опухоли.

На рис. 3 указаны значения индексов альфа-разнообразия сообществ. Выявлена тенденция к уменьшению разнообразия внутри образцов при различных воздействиях (лечении), относительно образцов животных с РМЖ без лечения, при этом в образцах группы контроля оно наиболее скудное. При попарных сравнениях значений метрик альфа-разнообразия групп с использованием критерия Уилкоксона статистически значимых различий по индексам Пиелу и Симпсона не обнаружено, выявлены различия по индексу Чао 1 между группами РМЖ и РМЖ+О+ХТ (eBH = 0,002), РМЖ+ХТ и РМЖ+О+ХТ (eBH = 0,014), по индексу Шеннона между группами РМЖ и РМЖ+О+ХТ (eBH = 0,003). В связи с гетерогенностью образцов группы интактных животных статистически значимых отличий от других экспериментальных групп не обнаружено.

Анализ соотношения количества Firmicutes и Firmicutes+Bacteroidetes (Firmicutes/Firmicutes+Bacteroidetes) (табл. 2) показал, что в груп-

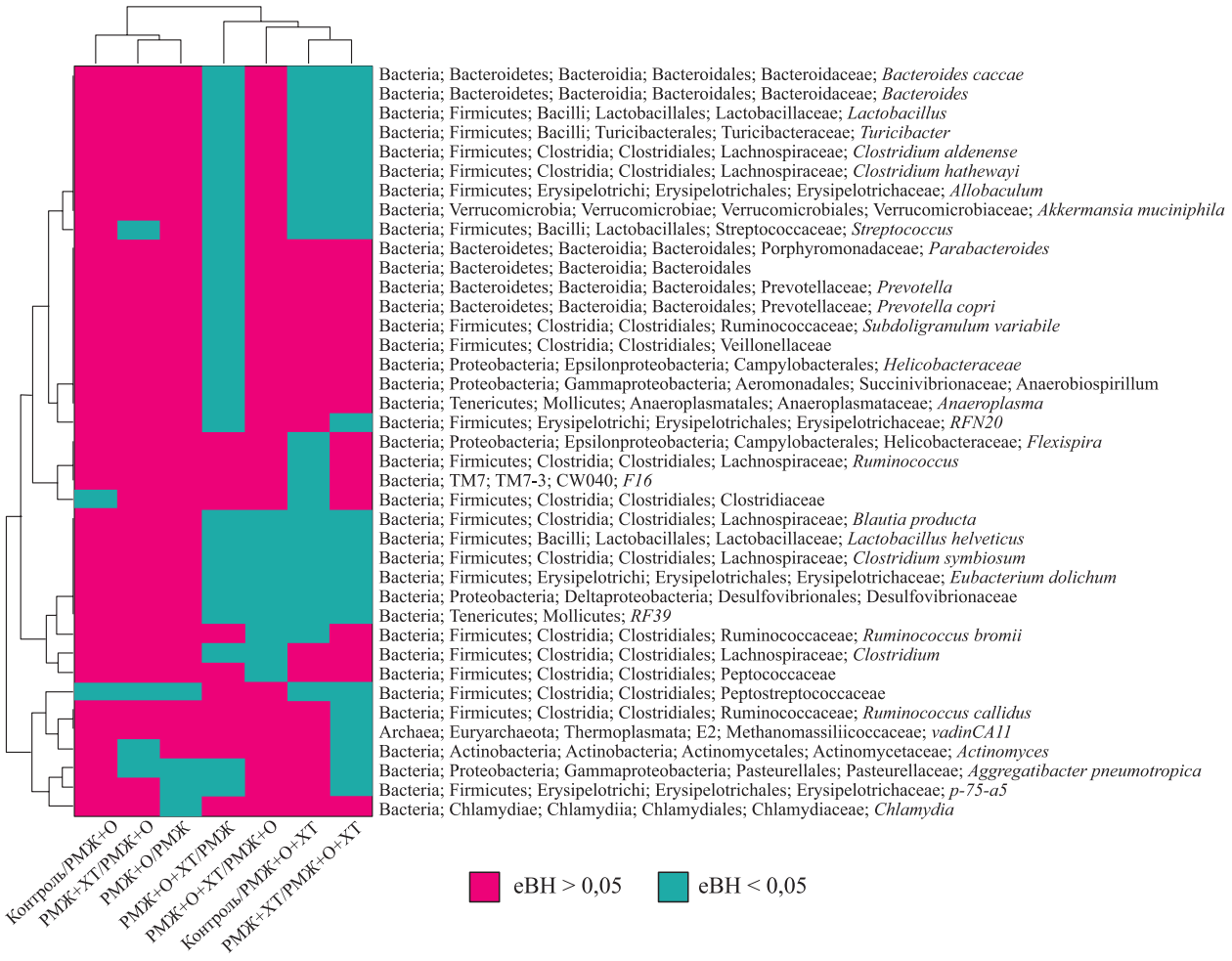


Рис. 2. *Сравнение численности микроорганизмов кишечной микробиоты крыс*

Fig. 2. *Statistical comparison of the number of microorganisms in rat intestinal microbiota*

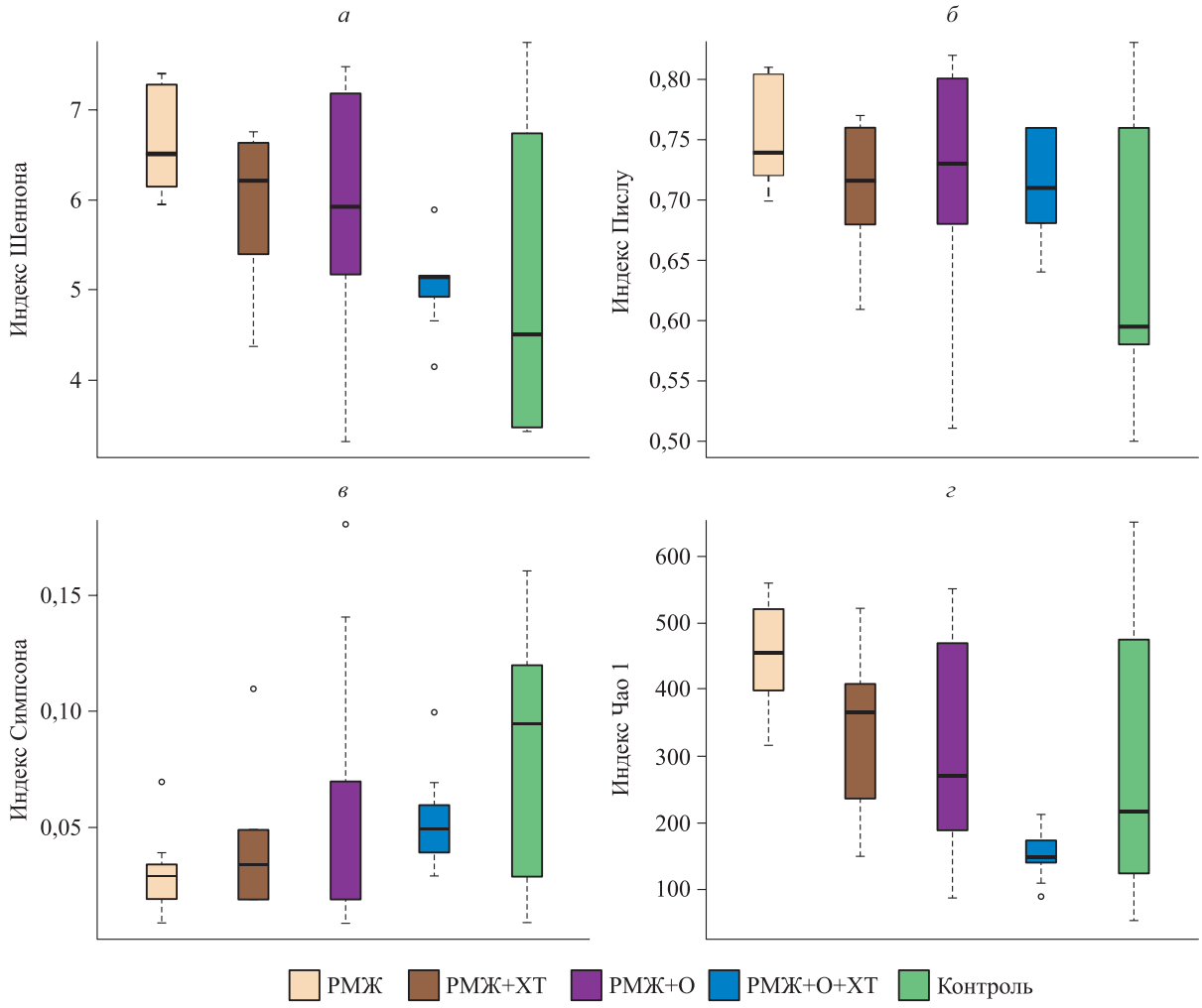


Рис. 3. *Анализ альфа-разнообразия кишечной микробиоты крыс по индексам Шеннона (а), Пиелу (б), Симпсона (в) и Чао 1 (г). Представлены медианы (линии), межквартильный размах («ящики»), диапазон без выбросов (обозначены точками) («усы»)*

Fig. 3. *Analysis of alpha diversity of rat intestinal microbiota in Wistar rats using Shannon (a), Pielou (б), Simpson (в) and Chao 1 indexes (г). Medians (lines), interquartile range (boxes), outliers (dots), non-outlier range (whiskers) are presented*

пах с РМЖ без лечения и РМЖ+ХТ оно не имеет статистически значимых различий с интактной группой (p = 0,81 и p = 1,0000 соответственно), в то время как в группах РМЖ+О и РМЖ+О+ХТ – существенно меньше (на 27,3 и 46,3 % соответственно, p = 0,0240 и p = 0,0128).

Заключение

Впервые в рамках одного исследования проведена оценка состава кишечной микробиоты самок крыс Wistar при химически индуцированном РМЖ и его терапии разными методами (химиотерапия, оперативное лечение и их комбинация). Установлено, что большинство выделенных бактерий принадлежали к типам Firmicutes и Bacteroidetes – типичным представителям микро-

Таблица 2. *Соотношение Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes) кишечной микробиоты крыс, усл. ед.*

Table 2. *The Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes) ratio of rat intestinal microbiota, arb. units*

Группа	Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes)
Контрольная группа	0,99 [0,88; 0,99]
РМЖ	0,79 [0,59; 0,85]
РМЖ+ХТ	0,93 [0,84; 0,99]
РМЖ+О	0,72 [0,66; 0,90]
РМЖ+О+ХТ	0,53 [0,48; 0,54]

биоты желудочно-кишечного тракта крыс Wistar. В группе с РМЖ без лечения в составе кишечной микрофлоры развивался дисбиоз за счет повышения уровня Bacteroidetes и численности бактерий типа Actinobacteria. После ХТ в группе РМЖ выявлено снижение уровня Firmicutes при повышении количества Bacteroidetes и Proteobacteria, свидетельствующее о продолжающемся дисбиозе и общей причине – воспалении. После оперативного лечения РМЖ в образцах фекалий крыс выявлено увеличение численности Verrucomicrobia, обусловленное влиянием Verrucomicrobia на репарацию операционной раны. При исследовании микробиоты кишечника крыс Wistar обнаружено снижение соотношения Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes) при хирургическом удалении опухоли и комбинации хирургического удаления и ХТ.

Проведенное исследование демонстрирует наличие взаимосвязи между РМЖ, таксономическим составом и разнообразием кишечной микробиоты. Показано, что химически индуцированное развитие РМЖ обедняет состав микробиоты кишечника у крыс Wistar и приводит к дисбалансу кишечной микробиоты, который может усугублять рост опухоли. Изменение состава микробиоты кишечника сейчас рассматривается как важный фактор патогенеза онкологических заболеваний. Необходимо проведение дополнительных исследований микробиоты кишечника и соотношения Firmicutes/(Firmicutes+Bacteroidetes) у людей, больных РМЖ, для определения возможности дальнейшего использования указанного соотношения в качестве вспомогательного диагностического биомаркера РМЖ.

Список литературы / References

1. Giaquinto A.N., Sung H., Newman L.A., Freedman R.A., Smith R.A., Star J., Jemal A., Siegel R.L. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J. Clin*. 2024;74(6):477–495. doi: 10.3322/caac.21863

2. Xiong X., Zheng L.W., Ding Y., Chen Y.F., Cai Y.W., Wang L.P., Huang L., Liu C.C., Shao Z.M., Yu K.D. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct. Target. Ther*. 2025;10(1):49. doi: 10.1038/s41392-024-02108-4

3. Yang Q., Wang B., Zheng Q., Li H., Meng X., Zhou F., Zhang L. A review of gut microbiota-derived metabolites in tumor progression and cancer therapy. *Adv. Sci. (Weinh)*. 2023;10(15):e2207366. doi: 10.1002/advs.202207366

4. Zheng H.H., Du C.T., Yu C., Tang X.Y., Huang R.L., Zhang Y.Z., Gao W., Xie G.H. The relationship of tumor microbiome and oral bacteria and intestinal dysbiosis in canine mammary tumor. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(18):10928. doi: 10.3390/ijms231810928

5. Thu M.S., Chotirosniramit K., Nopsopon T., Hirankarn N., Pongpirul K. Human gut, breast, and oral microbiome in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2023;13:1144021. doi: 10.3389/fonc.2023.1144021

6. Повещенко А.Ф., Черкас В.Н., Кабаков А.В., Казаков О.В. Кишечная микробиота и канцерогенез: актуальные аспекты. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол*. 2023; 100(3):247–260. doi: 10.36233/0372-9311-356

Poveshchenko A.F., Cherkas V.N., Kabakov A.V., Kazakov O.V. Gut microbiota and carcinogenesis: actual aspects. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. [In Russian]. 2023;100(3):247–260. doi: 10.36233/0372-9311-356

7. Caleça T., Ribeiro P., Vitorino M., Menezes M., Sampaio-Alves M., Mendes A.D., Vicente R., Negreiros I., Faria A., Costa D.A. Breast cancer survivors and healthy women: could gut microbiota make a difference? – "BiotaCancerSurvivors": A case-control study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):594. doi: 10.3390/cancers15030594

8. Чочиева А.Р., Болиева Л.З. Изучение химиопрофилактической активности порошка брокколи на возникновение опухолей молочной железы, индуцированных у крыс МНМ. *Вестн. нов. мед. технол*. 2010;17(3):172–173.

Chochieva A.R., Bolieva L.Z. Study of the chemopreventive activity of broccoli powder on the occurrence of mammary tumors induced in rats by MNM. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2010;17(3):172–173. [In Russian].

9. Aluai-Cunha C.S., Pinto C.A., Correia I.A.D.F.L., Dos Reis Serra C.A., Santos A.A.F. The animal's microbiome and cancer: A translational perspective. *Vet. Comp. Oncol*. 2023;21(2):166–183. doi: 10.1111/vco.12892

10. Lawal S.A., Voisin A., Olof H., Bording-Jorgensen M., Armstrong H. Diversity of the microbiota communities found in the various regions of the intestinal tract in healthy individuals and inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol.* 2023;14:1242242. doi: 10.3389/fimmu.2023.1242242

11. Bachmann R., van Hul M., Baldin P., Léonard D., Delzenne N.M., Belzer C., Ouwerkerk J.P., Repsilber D., Rangel I., Kartheuser A., … Cani P.D. Akkermansia muciniphila reduces peritonitis and improves intestinal tissue wound healing after a colonic transmural defect by a MyD88-dependent mechanism. *Cells*. 2022;11(17):2666. doi: 10.3390/cells11172666

12. Ioannou A., Berkhout M.D., Geerlings S.Y., Belzer C. Akkermansia muciniphila: biology, microbial ecology, host interactions and therapeutic potential. *Nat. Rev. Microbiol.* 2025;23(3):162–177. doi: 10.1038/s41579-024-01106-1

Сведения об авторах:

Повещенко Александр Федорович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru
Черкас Валерия Николаевна, к.в.н., ORCID: 0000-0002-0380-9273, e-mail: valeriya_korol@mail.ru
Шипова Александра Андреевна, ORCID: 0000-0001-7167-4481, e-mail: a_ship@bionet.nsc.ru
Кабаков Алексей Васильевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03-85@ngs.ru
Казаков Олег Васильевич, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru
Кондратюк Екатерина Юрьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8672-7216, e-mail: KondratyukEY@bionet.nsc.ru
Бодрова Наталья Романовна, ORCID: 0009-0009-4231-647X, e-mail: bodrova-frolova@yandex.ru
Васильев Геннадий Владимирович, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0929-6832, e-mail: genn@bionet.nsc.ru

Information about the authors:

Aleksandr F. Poveshchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4433-7110, e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru
Valeria N. Cherkas, candidate of veterinary sciences, ORCID: 0000-0002-0380-9273, e-mail: valeriya_korol@mail.ru
Aleksandra A. Shipova, ORCID: 0000-0001-7167-4481, e-mail: a_ship@bionet.nsc.ru
Aleksey V. Kabakov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4741-6674, e-mail: Doctor03-85@ngs.ru
Oleg V. Kazakov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3947-4038, e-mail: kazakoff_oleg@mail.ru
Ekaterina Yu. Kondratyuk, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8672-7216, e-mail: KondratyukEY@bionet.nsc.ru
Natalya R. Bodrova, ORCID: 0009-0009-4231-647X, e-mail: bodrova-frolova@yandex.ru
Gennady V. Vasiliev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0929-6832, e-mail: genn@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 11.04.2025
После доработки 10.06.2025
Принята к публикации 26.08.2025

Received 11.04.2025
Revision received 10.06.2025
Accepted 26.08.2025

УДК 615.3 DOI: 10.18699/SSMJ20250520
Оригинальное исследование / Research article

Влияние фитокомплекса, состоящего из рисовой шелухи, зеленого чая и облепихи, на костную ткань при остеопорозе у крыс

Н.А. Слажнева[1], О.А. Пашковская[2], В.В. Шигаев[2], Н.А. Бондаренко[1]

[1] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Резюме

Остеопороз развивается в связи с нарушением баланса между процессами формирования и разрушения костной ткани. Цель исследования – изучить влияние фитокомплекса с комбинированным составом из смеси рисовой шелухи, зеленого чая и облепихового жмыха на костную ткань в модели остеопороза у крыс. **Материал и методы.** С помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии определяли в фитокомплексе из рисовой шелухи, зеленого чая и облепихи содержание активных веществ: катехинов и флавоноидов. У самок крыс линии Вистар (n = 32) в возрасте 3 месяцев путем овариэктомии моделировали остеопороз, животным в течение четырех недель вводили фитокомплекс, референтный препарат или физиологический раствор. Плотность костной ткани исследовали с помощью компьютерной томографии бедренной кости. Гистологическую оценку костной ткани проводили путем окрашивания срезов по Ван Гизону. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что фитокомплекс содержит L-эпикатехин, кемпферол и изорамнетин. У животных после овариэктомии развивается остеопороз по признакам компьютерной томографии. После введения фитокомплекса и референтного препарата у животных с остеопорозом плотность кости значимо увеличилась по сравнению с группой введения физиологического раствора (989 и 1018 HU соответственно). У животных, получавших фитокомплекс, наблюдалась менее интенсивная окраска коллагеновых волокон, чем в контроле, однако возникали зоны с вновь синтезированными волокнами коллагена вокруг гаверсовых каналов и в наружных областях костных трабекул. **Заключение.** При пероральном применении в течение четырех недель фитокомплекс с комбинированным составом из смеси рисовой шелухи, зеленого чая и облепихового жмыха приводит к увеличению плотности и образованию коллагеновых волокон костной ткани при остеопорозе у крыс. Данный фитокомплекс можно считать перспективным для поддержания костной ткани при остеопорозе.

Ключевые слова: остеопороз, фитоэкстракт, зеленый чай, облепиха, L-эпикатехин, плотность кости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена по теме государственного задания № FWNR-2024-0005.
Автор для переписки. Слажнева Н.А., e-mail: sitnikovanat9@gmail.com
Для цитирования. Слажнева Н.А., Пашковская О.А., Шигаев В.В., Бондаренко Н.А. Влияние фитокомплекса, состоящего из рисовой шелухи, зеленого чая и облепихи, на костную ткань при остеопорозе у крыс. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):228–236. doi: 10.18699/SSMJ20250520

Effect of phytocomplex consisting of rice husk, green tea and sea buckthorn on bone tissue in osteoporosis model in rats

N.A. Slazhneva[1], O.A. Pashkovskaya[2], V.V. Shigaev[2], N.A. Bondarenko[1]

[1] *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –*
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630060, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

[2] *Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia*
630055, Novosibirsk, Reshkunovskaya st., 15

Abstract

Osteoporosis develops due to an imbalance between the processes of bone tissue formation and destruction. The aim of the study was to investigate the effect of a phytocomplex with a combined composition of a mixture of rice husk, green tea and sea buckthorn cake on bone tissue in a model of osteoporosis in rats. **Material and methods**. Liquid chromatography and mass-spectrometry were used to determine the content of active compounds (katechins and flavonoids) of phytocomplex with rice husk, green tea and sea buckthorn. The study was conducted on female Wistar rats (n = 32) at the age of 3 months. Osteoporosis was induced by ovariectomy. Phytocomplex, reference drug or a saline solution was administered to the animals for 4 weeks. Bone density was studied using computed tomography of the femur. Histological evaluation of bone tissue was performed by Van Gieson staining. **Results and discussion**. It was discovered that the phytocomplex contains L-epicatechin, kempferol and isoramnetin. Animals undergoing ovariectomy develop osteoporosis as demonstrated by computed tomography. After administration of the phytocomplex and the reference drug to animals with simulated osteoporosis, bone density was significantly higher compared to the saline injection group (989 and 1018 HU, respectively). In animals receiving the phytocomplex, less intense coloration of collagen fibers than in the control, but areas with newly synthesized collagen fibers appeared around the Haversian canals and in the outer areas of bone trabeculae. **Conclusions.** When administered orally for 4 weeks, the phytocomplex with a combined composition of a mixture of rice husk, green tea and sea buckthorn cake leads to an increase in bone density and promotes the formation of collagen fibers in bone tissue in osteoporosis in rats. This phytocomplex can be considered promising for maintaining bone tissue in osteoporosis.

Key words: osteoporosis, phytoextract, green tea, sea buckthorn, L-epicatechin, bone density.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The work was carried out on the subject of the state assignment no. FWNR-2024-0005.
Correspondence author. Slazhneva N.A., e-mail: sitnikovanat9@gmail.com
Citation. Slazhneva N.A., Pashkovskaya O.A., Shigaev V.V., Bondarenko N.A. Effect of phytocomplex consisting of rice husk, green tea and sea buckthorn on bone tissue in osteoporosis model in rats. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):228–236. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250520

Введение

Костный метаболизм подвержен значительным нарушениям из-за современного малоподвижного образа жизни, однообразного питания и повышенной массы тела. Такие хронические заболевания, как остеопороз, остеоартроз и артрит, развиваются в результате нарушения баланса между процессами формирования и разрушения костной ткани.

Одна из причин остеопороза у женщин – снижение уровня эстрогенов в постменопаузальном периоде, что приводит к увеличению скорости резорбции костной ткани, потере плотности костей, повышению их хрупкости [1, 2]. Лечение остеопороза является консервативным и зависит от степени потери костной массы, гормонального статуса, пола и возраста пациента; используются препараты, блокирующие резорбцию костной ткани (бисфосфонаты, антитела к RANKL, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) или стимулирующие образование межклеточного вещества кости (паратиреоидный гормон, ромосозумаб – антитело к склеростину). Большинство представленных препаратов являются гормональными и действуют не только на клетки костной ткани, что приводит к побочным эффектам при длительной терапии. В связи с этим ряд исследований посвящен разработке растительных препаратов, биологически активных добавок, которые могут оказывать остеопротективное действие, способствуя укреплению костной ткани. Так, показано стимулирующее действие метаболитов группы флавоноидов, катехинов зеленого чая на клетки костной ткани и их выраженная антиоксидантная активность [3]. Также установлено, что катехины зеленого чая способны усиливать апоптоз остеокластов, препятствуя остеокластогенезу, и стимулировать остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, а также пролиферацию, дифференцировку и минерализацию

остеобластов [4]. Листья и ягоды облепихи содержат большое количество фенольных соединений, минералов, витаминов, каротиноидов [5], фитоэстрогенов (кемпферол, изорамнетин, кверцетин), которые проявляют антиоксидантную активность и способствуют остеогенезу [6, 7]. Как правило, большинство исследований изучает биологическую активность отдельных растений, но не рассматривает их взаимодействие с другими компонентами в составе фитокомплексов для костной ткани.

Цель исследования заключается в изучении влияния фитокомплекса с комбинированным составом из смеси рисовой шелухи, зеленого чая и облепихового жмыха на костную ткань в модели остеопороза у крыс.

Материал и методы

Для проведения эксперимента использовали фитокомплекс на основе смеси рисовой шелухи и листьев зеленого чая (1 часть), облепихового жмыха (0,5 части) в виде сухого порошка производства ООО «ЦВТ», г. Новосибирск. Для определения наличия веществ в фитокомплексе готовили из него водный экстракт и растворы стандартов L-эпикатехина (L-EC), эпигаллокатехина галлата (EGCG), эпигаллокатехина (EGC), изорамнетина, кверцетина и кемпферола, которые анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series (Agilent Technologies, США) с использованием колонки Zorbax C18, 2,1×150 мм, 3,5 мкм (Agilent Technologies), а также при помощи масс-спектрометрии на приборе Thermo Scientific LCQ Fleet (США) в режиме анализа детекции положительно заряженных ионов со скоростью подачи раствора в камеру ионизации 10–20 мкл/мин. Величина напряжения на транспортном капилляре составляла +5 кВ, температура – 300 °C.

Эксперименты *in vivo* проводили на самках крыс линии Вистар (n = 32) в возрасте 3 месяцев, предоставленных виварием конвенциональных животных (Институт цитологии и генетики СО РАН). Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с протоколом, утвержденным локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 184 от 20.10.2023), и Европейской конвенцией о защите животных, используемых в научных целях (Страсбург, 1986). Животные были разделены на четыре группы: 1 – контроль операции (операция без овариэктомии); 2 – овариэктомия и введение фитокомплекса в виде водного нефильтрованного раствора в концентрации 100 мг/мл на 100 г массы тела животного; 3 – овариэктомия с введением физиологического раствора; 4 – овариэктомия и введение референтного препарата остеорепар (АО Польфарма, Польша) в концентрации суточной дозы, пересчитанной на массу тела крысы. Овариэктомия проводилась под общим наркозом (внутрибрюшинно введение золетила 100 в дозе 30 мг/кг (Virbac Sante Animale, Франция) и рометара в дозе 0,25 мг/кг (Bioveta, Чехия)). В течение четырех недель животных взвешивали и перорально вводили препараты (водный раствор фитокомплекса и остеорепар) через желудочный зонд каждые 48 ч с захватом нерастворимой взвеси, чтобы убедиться, что часть компонентов облепихи попадет в организм. Раствор фитокомплекса для введения животным готовили каждый день, чтобы предотвратить распад катехинов зеленого чая.

Плотность костной ткани исследовали с помощью компьютерной томографии (КТ) бедренной кости под общим наркозом (золетил 100 + рометар) совместно с коллегами из Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е.Н. Мешалкина (Новосибирск). КТ-изображения животных получали с помощью системы SmART+ (облучатель с визуальным контролем, Precision, США). Параметры рентгеновской трубки для визуализации (получения КТ-изображений) – 40 кВ и 5 мА, Al-фильтр – 2 мм. Для создания 3D-изображений конечные реконструированные данные конвертировались в формат DICOM с помощью программы Pilot (Precision). Количественная оценка различий в плотности костной ткани проводилась с помощью программного обеспечения AW Volume Share 7 (GE HealthCare, Франция). Далее получали значения средней плотности кости в области головки бедренной кости и границы эпифиза (объем области интереса 0,2 мм^3) в единицах шкалы Хаунсфилда. Для гистологического окрашивания забирали участки бедренной кости крыс и проводили фиксацию в 4%-м формальдегиде, затем декальцификацию в ЭДТА с дальнейшей проводкой и заключением в парафин по стандартным методикам. Срезы окрашивали с помощью набора на окрашивание коллагеновых волокон и соединительной ткани по Ван Гизону (BioVitrum, Россия). Съемку и анализ фотографий проводили на микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss, ФРГ).

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы Statistica 10,0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Оценка данных по критерию Колмогорова – Смирнова показала, что распределение отличалось от нормального, поэтому для анализа различий исполь-

зовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Для изучения химического состава фитокомплекса выполнена масс-спектрометрия шести активных веществ, входящих в фитокомплекс: L-эпикатехин, EGC, EGCG (компоненты зеленого чая), изорамнетин, кверцетин и кемпферол (компоненты облепихи). Спектрометрия водного раствора фитокомплекса выявила пик 604,48, близкий к стандарту L-эпикатехина; незначительные различия были внесены, по-видимому, методом растворения стандартов в этаноле (рис. 1, *а*). Также обнаружен пик 608,68, соответствующий пикам стандартов изорамнетина и кемпферола (рис. 1, *б, в*). Таким образом, из шести ожидаемых активных веществ в водном растворе фитокомплекса выявлены три: кемпферол, изорамнетин и L-эпикатехин в формах, близких к стандартам, однако имеющих отличия от них. По хроматограммам образцов стандартов установлено, что кверцетин, EGCG и EGC в водном растворе фитокомплекса также не обнаружены. В то же время в фитокомплексе присутствовали пики, соответствующие стандартам времени удерживания L-эпикатехина и кемпферола (рис.1, *г*).

Моделирование остеопороза у крыс привело к уменьшению размера и массы матки и фаллопиевых труб после овариэктомии. Во всех группах наблюдалось равномерное увеличение массы тела животных через 10 дней после операции (рис. 2). Однако в контрольной группе она была значительно меньше ($p < 0,05$), чем в группах с овариоэктомией. Применение референтного препарата несколько снижало массу тела крыс, но статистически значимых различий с группами контроля и овариоэктомии не установлено.

После овариэктомии наблюдались различия в плотности костной ткани в области эпифиза бедренных костей (рис. 3, *а*, *б*). Пероральное введение фитокомплекса, как и препарата сравнения, значительно увеличивало плотность костной ткани по сравнению с введением физиологического раствора (рис. 3, *в*). У животных после овариэктомии граница эпифиза более выражена и отмечается плотная шейка бедра, что свидетельствует о развитии остеопороза. В группе контроля плотность костной ткани нормальная (более 1000 HU), после введения фитокомплекса и референтного препарата плотность кости значимо больше по сравнению с группой овариэктомии (см. рис. 3, *в*). Значимых различий между группами введения фитокомплекса и референтного препарата не было.

Гистологическая оценка костной ткани в контрольной группе при окрашивании по Ван Гизону выявила наличие областей, интенсивно окрашенных в малиновый цвет, как в компактном веществе кости в области метафиза, так и в области костных трабекул, что свидетельствует о содержании большого количества неповрежденных коллагеновых волокон (рис. 4, *а*). Лакуны вокруг остеоцитов имели небольшой размер, плотно окружали клетки. У животных, подвергшихся овариэктомии, интенсивность окрашивания костной ткани и особенно трабекул значительно снижалась, что указывает на наличие разрушенных коллагеновых волокон (рис. 4, *б*). Лакуны вокруг остеоцитов имели тенденцию к увеличению по сравнению с таковыми группы контроля. По интенсивности окрашивания коллагеновых волокон группа животных, получавших референтный препарат, была сопоставима с контрольной группой, однако в отдельных областях и костных трабекулах сохранялось наличие зон с менее интенсивной окраской (рис. 4, *в*). У крыс, получавших фитокомплекс, интенсивность окраски коллагеновых волокон была менее выраженной, чем в контроле. При этом необходимо отметить наличие зон с вновь синтезированными волокнами коллагена вокруг гаверсовых каналов и в наружных областях костных трабекул. Размер лакун вокруг остеоцитов сопоставим с таковым в группе овариэктомии (рис. 4, *г*).

Обсуждение

Ранее мы показали, что фитокомплекс содержит такие химические элементы, как кремний, калий, марганец, магний, железо, необходимые для поддержания и стимулирования функциональной активности остеобластов [8]. В данном исследовании в фитокомплексе выявлены L-EC, кемпферол и изорамнетин. Известно, что все катехины (L-EC, EGCG, EGC) хорошо растворимы в воде, но быстро окисляются, что приводит к их разрушению и димеризации; особенно это характерно для EGCG [9, 10]. Вероятно, в связи с этими свойствами катехинов мы не смогли определить наличие EGCG, EGC. Изорамнетин и кемпферол обнаружены при масс-спектрометрии и хроматографии одним пиком, что объясняется близостью их химической структуры. Хроматография проводилась для подтверждения результатов спектрометрии. Сложность в определении флавоноидов в растворах состоит в том, что в растениях они в основном находятся в виде гликозидов для повышения их растворимости и проницаемости

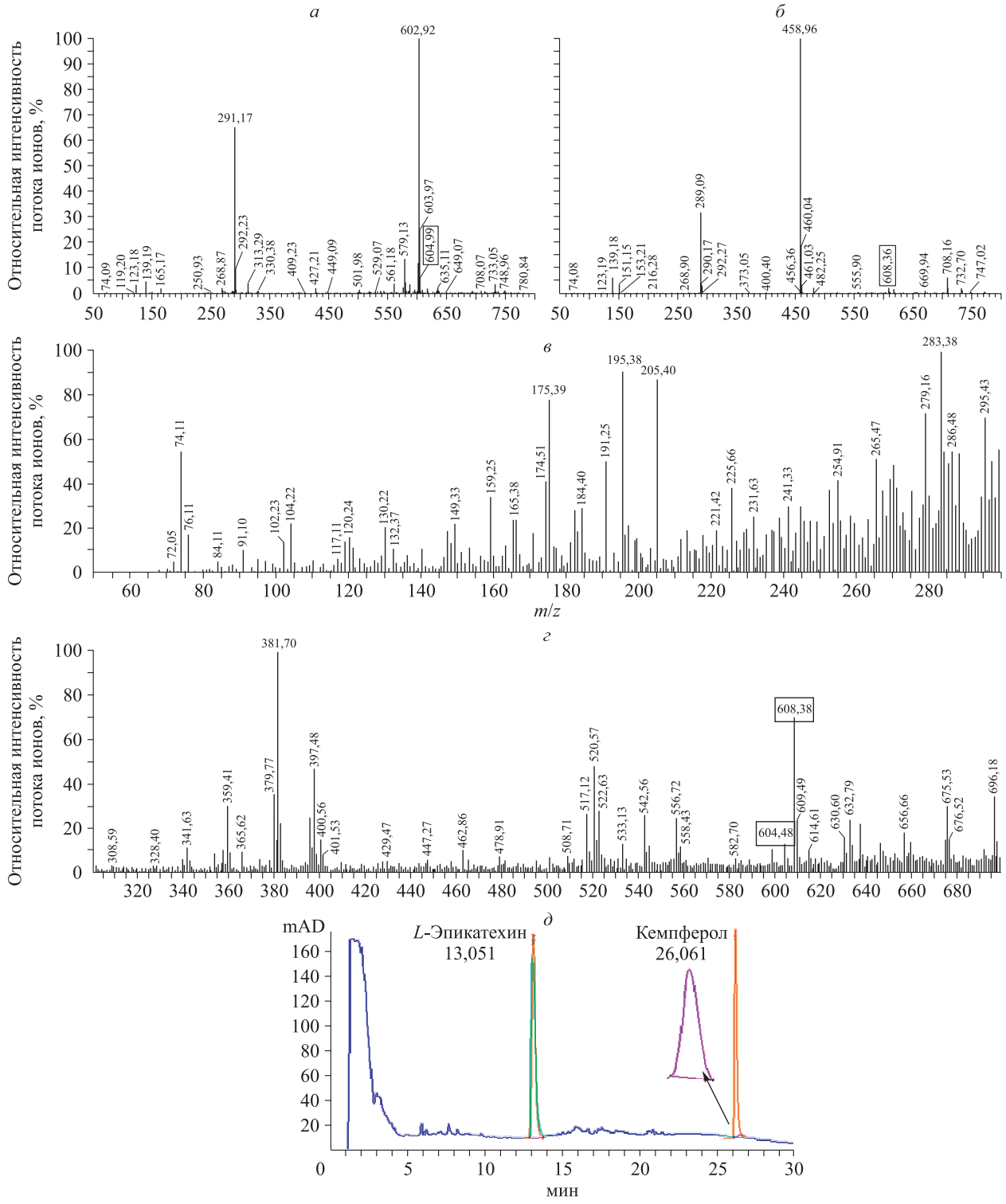


Рис 1. *Анализ состава фитоэкстракта: масс-спектрометрия стандарта L-эпикатехина (а), стандарта кемпферола в спиртовом растворе этанола (б), образца водного экстракта фитокомплекса (в); хроматограммы фитоэкстракта с наложенными пиками стандартов L-эпикатехина и кемпферола (г)*

Fig. 1*. Phytoextract composition analysis: mass spectrometry of the L-epicatechin standard (a), of the kaempferol standard in an alcoholic ethanol solution (б), of an aqueous extract sample of the phytocomplex (в); chromatograms of the phytoextract with superimposed peaks of the L-epicatechin and kaempferol standards (г)*

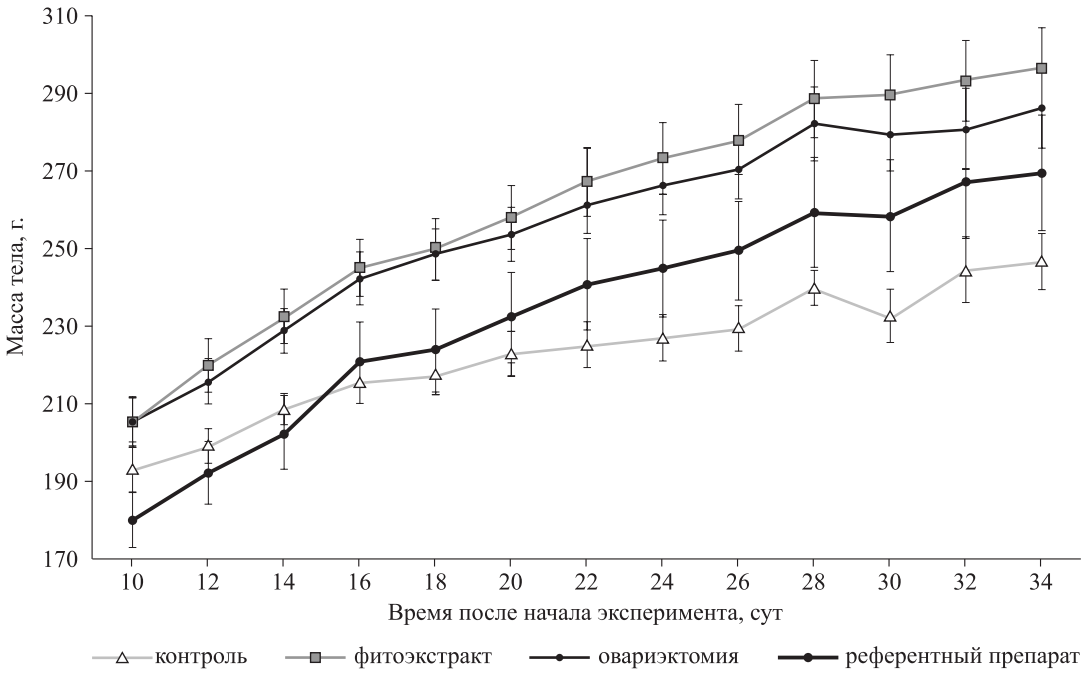


Рис. 2. *Изменение массы тела животных после овариэктомии*
Fig. 2. *Changes in animal body weight after ovariectomy*

в клетки, поэтому существует множество производных флавонгликозидов [11]. Гликозилирование катехинов влияет на их массу и УФ-спектр, что усложняет обнаружение в чистом виде с помощью стандартных растворов.

Моделирование остеопороза у крыс линии Вистар проводится путем двусторонней овариэктомии, что является стандартной моделью при исследовании препаратов для терапии остеопороза [12]. Участок эпифиза бедренной кости рассматривается как наиболее уязвимое место для переломов при остеопорозе. При гистологической оценке срезов по Ван Гизону наблюдалась значительная разница в интенсивности окрашивания костной ткани, что говорит о степени ее разрушения при остеопорозе. Увеличение лакун и сжатие самих клеток указывает на частичную деструкцию остеоцитов. Полученные результаты в группе остеопороза свидетельствуют об усилении процессов разрушения остеоцитов на фоне дефицита эстрогенов, что приводит к образованию на их месте лакун [14].

Применение референтного препарата снижало количество областей резорбции, однако не останавливало резорбцию совсем – присутствовали участки с бледным окрашиванием, и не наблюдалось областей с вновь синтезированным коллагеном. Фитокомплекс же, напротив, способствовал синтезу новых коллагеновых волокон, о чем свидетельствует расположение более интенсивной окраски в трабекулах и вокруг гаверсовых каналов, однако слабо влиял на процессы резорбции, судя по сопоставимой с наблюдаемой в группе овариэктомии интенсивности окрашивания костной ткани и увеличенному размеру лакун вокруг остеоцитов.

Референтный препарат остеорепар, относящийся к бисфосфонатам, блокирует резорбцию костной ткани путем отложения на межклеточное вещество, но не влияет на образование кости [15]. Действие фитокомплекса на костную ткань опосредовано его компонентами. Известно, что катехины зеленого чая вносят вклад в поддержание плотности кости, поскольку могут связываться с металлопротеиназами, разрушающими коллаген в межклеточном матриксе кости, приводя к ингибированию их активности в остеокластах [11]. В свою очередь кверцетин и кемпферол, содержащиеся в облепихе, будучи активными противовоспалительными соединениями, уменьшают количество провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-17) и тем самым способствуют снижению апоптоза в остеобластах и их активации при остеопорозе у крыс, вызванном овариэктомией [11, 13].

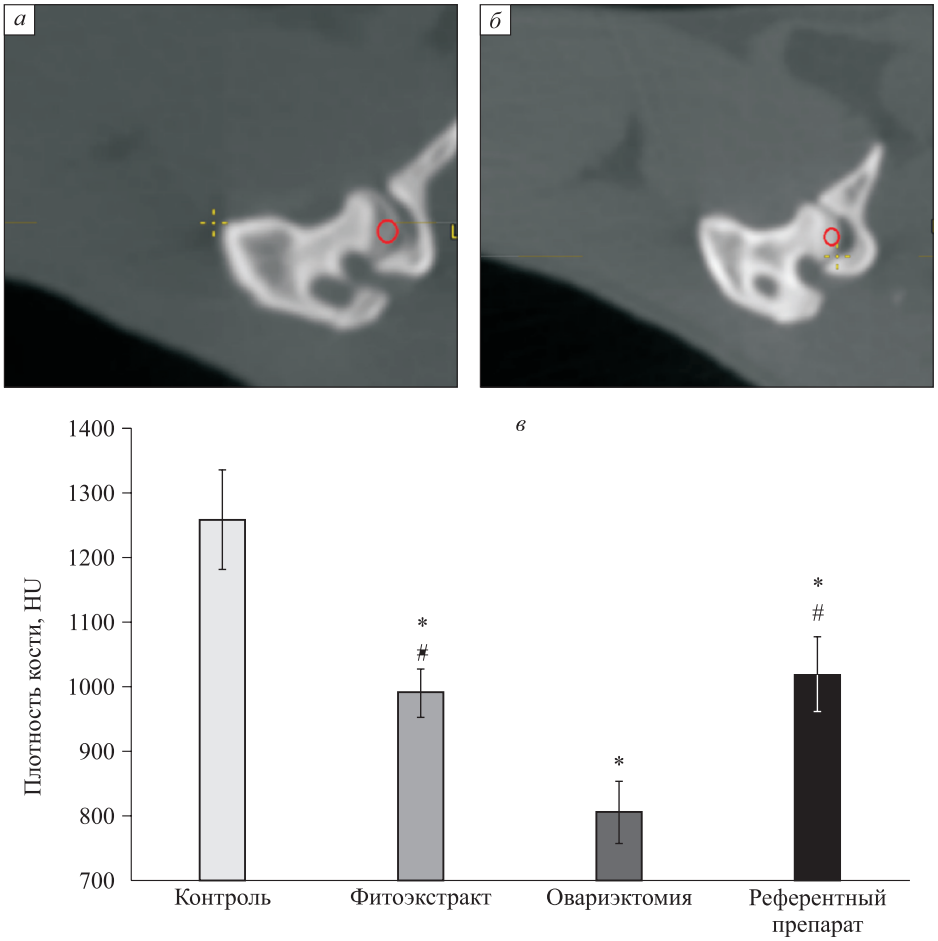


Рис. 3. *КТ шейки бедра крыс: эпифиз в группе контроля (а), эпифиз крысы с остеопорозом через 5 недель после овариэктомии (б), плотность костной ткани после применения препаратов (в). Красным кругом выделена область расчета средней плотности костной ткани, подтверждающая наблюдаемые различия. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы контроля, # – группы овариэктомии без терапии*

Fig. 3. *CT of the femoral neck of rats: epiphysis of a rat in the control group (a), epiphysis of rat with osteoporosis 5 weeks after ovariectom (б), bone density after the use of drugs (в). The red circle highlights the area of calculation of the average bone density, confirming the observed differences. * – $p < 0.05$ compared to the control, # – $p < 0.05$ compared to the ovariectomy group without therapy*

Заключение

Фитокомплекс, состоящий из рисовой шелухи, зеленого чая и облепихи, содержит L-эпикатехин, кемпферол, способствует увеличению плотности костной ткани, образованию коллагеновых волокон костной ткани в модели остеопороза, и его можно считать перспективным для поддержания костной ткани при остеопорозе.

Список литературы / References

1. Cheng C.H., Chen L., Chen K. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1376. doi: 10.3390/ijms23031376

2. Бахтина Г.Г., Ленько О.А., Суханова С.Е. Микроэлементозы человека и пути коррекции их дефицита. *Патол. кровообращения и кардиохирургия.* 2007;(4):82–89.

Bakhtina G.G., Lenko O.A., Sukhanova S.E. Human microelementoses and ways of correcting their deficiency. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2007;(4):82–89. [In Russian].

3. German I.J.S., Barbalho S.M., Andreo J.C., Zutin T.L., Laurindo L.F., Rodrigues V.D., Araújo A.C., Guiguer E.L., Direito R., Pomini K.T., Shinohara A.L. Exploring the impact of catechins on bone metabo-

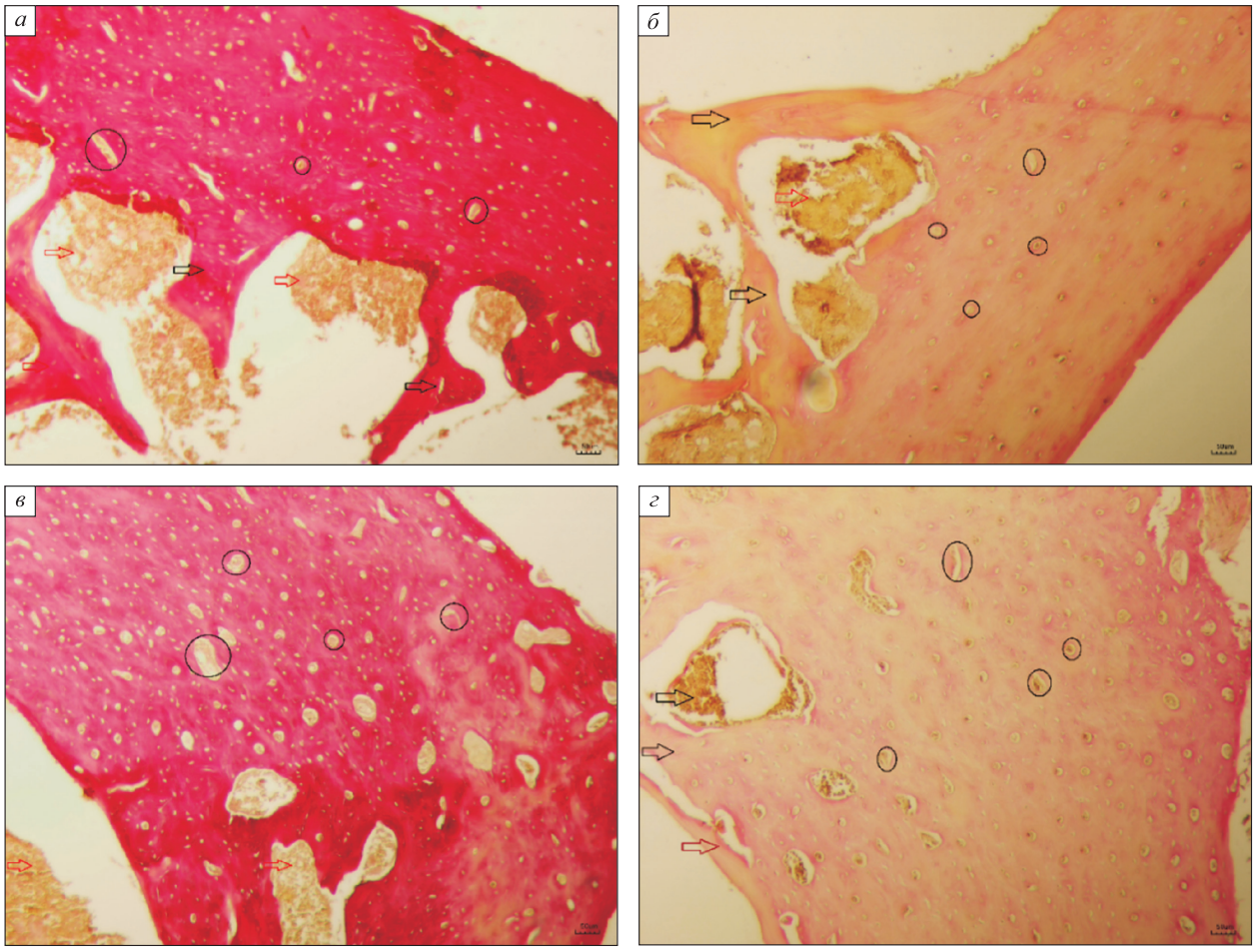


Рис. 4. *Гистологические препараты бедренной кости крысы в области шейки бедра, окрашенные по Ван Гизону: группа контроля (а), группа после овариоэктомии (б), группа введения референтного препарата (в), группа введения фитокомплекса (г). Малиновый и розовый цвет – коллагеновые волокна, коричневый цвет – ядра клеток, желтый цвет – неспецифическое окрашивание. Красные стрелки – костный мозг, черные стрелки – костные трабекулы, черные круги – гаверсовы каналы*

Fig. 4. *Histological preparations of the rat femur in the femoral neck, stained by Van Gieson: the control group (a), the group after ovariectomy (a), the group of administration of the reference drug (в), the group of administration of phytocompex (г). Crimson and pink color – collagen fibers, brown color – cell nuclei, yellow color – nonspecific staining. Red arrows represent bone marrow, black arrows represent bone trabeculae, and black circles represent Haversov channels*

lism: a comprehensive review of current research and future directions. *Metabolites.* 2024;14(10):560. doi: 10.3390/metabo14100560

4. Huang H.T., Cheng T.L., Lin S.Y., Ho C.J., Chyu J.Y., Yang R.S., Chen C.H., Shen C.L. Osteoprotective roles of green tea catechins. antioxidants. *Antioxidants (Basel*). 2020;9(11):1136. doi: 10.3390/antiox9111136

5. Tian Y., Liimatainen J., Alanne A., Lindstedt A., Liu P., Sinkkonen J., Kallio H., Yang B. Phenolic compounds extracted by acidic aqueous ethanol from berries and leaves of different berry plants. *Food Chem.* 2017;220:266–281. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.09.145

6. Yang L., Chen Q., Wang F., Zhang G. Antiosteoporotic compounds from seeds of Cuscuta chinensis. *J. Ethnopharmacol.* 2011;135(2):553–560. doi: 10.1016/j.jep.2011.03.056

7. Kim J.S. Kwon Y.S., Sa Y.J., Kim M.J. Isolation and identification of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) phenolics with antioxidant activity and α-glucosidase inhibitory effect. *J. Agric. Food Chem.* 2011;59(1):138–144. doi: 10.1021/jf103130a

8. Sitnikova N.A., Bondarenko N.A., Kushnarenko A.O. Effect of phytoextract based on rice husk and germ film, green tea on the functional properties of cells involved in bone tissue metabolism.

Cell Tissue Biol. 2025;19(2):183–190. doi: 10.1134/S1990519X25020117

9. Fan F.Y., Shi M., Nie Y., Zhao Y., Ye J.H., Liang Y.R. Differential behaviors of tea catechins under thermal processing: Formation of non-enzymatic oligomers. *Food Chem.* 2016;196:347–354. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.09.056

10. Тринеева О.В., Перова И.Б., Сливкин А.И., Эллер К.И. Исследование состава флавоноидов плодов облепихи крушиновидной. *Сорбц. и хроматогр. процессы.* 2017;17(1):87–93. doi: 10.17308/sorpchrom.2017.17/356

Trineeva O.V., Perova I.B., Slivkin A.I., Jeller K.I. Study the composition of flavonoids fruits of sea buckthorn. *Sorbtsionnyye i khromatograficheskiye protsessy = Sorption and Chromatographic Processes.* 2017;17(1):87–93. [In Russian]. doi: 10.17308/sorpchrom.2017.17/356

11. Sazuka M., Imazawa H., Shoji Y., Mita T., Hara Y., Isemura M. Inhibition of collagenases from mouse lung carcinoma cells by green tea catechins and black tea theaflavins. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1997;61(9):1504–1506. doi: 10.1271/bbb.61.1504

12. Kruger M.C., Morel P.C., Experimental control for the ovariectomized rat model: use of sham versus nonmanipulated animal. *J. Appl. Anim. Welf. Sci*. 2016;19(1):73–80, doi: 10.1080/10888705.2015.1107727

13. Park K.H., Hong J.H., Kim S.H., Kim J.C., Kim K.H., Park K.M. Anti-osteoporosis effects of the fruit of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) through promotion of osteogenic differentiation in ovariectomized mice. *Nutrients.* 2022;14(17):3604. doi: 10.3390/nu14173604

14. El Khassawna T., Böcker W., Govindarajan P., Schliefke N., Hürter B., Kampschulte M., Schlewitz G., Alt V., Lips K.S., Faulenbach M., … Heiss C. Effects of multi-deficiencies-diet on bone parameters of Peripheral bone in ovariectomized mature rat. *PloS One.* 2013;8(8):e71665. doi: 10.1371/journal.pone.0071665

15. Bradaschia-Correa V., Ribeiro-Santos G.C., doe Faria L.P. Rezende-Teixeira P., Arana-Chavez V.E. Inhibition of osteoclastogenesis after bisphosphonate therapy discontinuation: an in vitro approach. *J. Mol. Histol*. 2022;53(4):669–677. doi: 10.1007/s10735-022-10083-9

Сведения об авторах:

Слажнева Наталья Александровна, ORCID: 0000-0002-8226-8996, e-mail: sitnikovanat9@gmail.com
Пашковская Оксана Александровна, ORCID: 0000-0002-3443-0821, e-mail: oxana.pashkovskaya@gmail.com
Шигаев Вадим Витальевич, ORCID: 0000-0001-9684-7190, e-mail: shigaev_v@meshalkin.ru
Бондаренко Наталья Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-8443-656X, e-mail: bond802888@yandex.ru

Information about the authors:

Natalya A. Slazhneva, ORCID: 0000-0002-8226-8996, e-mail: sitnikovanat9@gmail.com
Oksana A. Pashkovskaya, ORCID: 0000-0002-3443-0821, e-mail: oxana.pashkovskaya@gmail.com
Vadim V. Shigaev, ORCID: 0000-0001-9684-7190, e-mail: shigaev_v@meshalkin.ru
Natalya A. Bondarenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-8443-656X, e-mail: bond802888@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.05.2025
Принята к публикации 14.09.2025

Received 12.05.2025
Accepted 14.09.2025

УДК 615.917+632.95+616.16-002]-092.9:[547.461.4+547.854]:[577.34] DOI: 10.18699/SSMJ20250521
Оригинальное исследование / Research article

Состояние эндотелия и уровень нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у крыс при хронической интоксикации карбофосом и способы коррекции

Д.В. Срубилин, М.А. Исакова, А.Д. Срубилин, Д.А. Еникеев, М.К. Игнатова

Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Резюме

Состояние эндотелия сосудов, выраженность нейродегенеративных процессов, их взаимосвязь, а также возможные способы коррекции при хронической интоксикации карбофосом практически не исследованы. Цель настоящей работы – изучить в динамике морфологическое и функциональное состояния эндотелия, уровень маркеров повреждения ткани головного мозга у крыс при хронической интоксикации карбофосом, оценить эффективность в качестве средств коррекции низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой (ОМУ-ЯК), препарата L-аргинина. **Материал и методы**. Эксперименты проведены на самцах крыс, у которых моделировали хроническую интоксикацию путем внутрижелудочного введения карбофоса в дозе 0,05 LD_{50} ежедневно в течение 90 суток. Исследовали уровни оксида азота (NO), эндотелина-1, нитротирозина, циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ), нейронспецифической енолазы (НСЕ), белка S-100 в сыворотке крови на 30-е, 60-е, 90-е и 120-е сутки эксперимента. **Результаты и их обсуждение**. На фоне хронической интоксикации карбофосом у крыс развиваются признаки эндотелиальной дисфункции, которые проявляются в виде прогрессирующего нарастания уровня ЦДЭ, эндотелина-1, нитротирозина и снижения концентрации NO, также развиваются нейродегенеративные процессы и повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера: уровни НСЕ и S-100 на 90-е сутки увеличиваются в 1,65 и 2,09 раза соответственно. Установлена зависимость между степенью дисфункции эндотелия и выраженностью нейродегенеративных процессов в головном мозге, которая имеет временную зависимость; морфологические и функциональные изменения эндотелия предшествуют нейродегенеративным. НИЛИ, ОМУ-ЯК, препарат L-аргинина (в наибольшей степени при их совместном применении) уменьшают содержание НСЕ и S-100 в сыворотке крови как на 90-е сутки хронической интоксикации карбофосом, так и на 120-е сутки в постинтоксикационном периоде, что свидетельствует о снижении проявлений воспалительной реакции в веществе головного мозга. **Заключение**. Хроническая интоксикация карбофосом сопровождается ЭД и нейродегенерацией, выраженность которых уменьшает комбинированное применение НИЛИ, ОМУ-ЯК и L-аргинина.

Ключевые слова: карбофос, лазерное излучение, янтарная кислота, крысы, эндотелий, нейронспецифические белки, эндотелин-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки: Срубилин Д.В., e-mail: srubilin66@mail.ru
Для цитирования. Срубилин Д.В., Исакова М.А., Срубилин А.Д., Еникеев Д.А., Игнатова М.К. Состояние эндотелия и уровень нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у крыс при хронической интоксикации карбофосом и способы коррекции. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):237–246. doi: 10.18699/SSMJ20250521

The state of the endothelium and the level of neuron-specific markers of nerve tissue damage in rats with chronic malathion intoxication and methods of correction

D.V. Srubilin, M.A. Isakova, A.D. Srubilin, D.A. Enikeev, M.K. Ignatova

Bashkir State Medical University of Minzdrav of Russia
450008, Ufa, Lenina str., 3

Abstract

The state of the vascular endothelium, the severity of neurodegenerative processes, their relationship, as well as possible correction methods for chronic malathion intoxication have not been practically studied. The aim of the work was to study the dynamics of the morphological and functional state of the endothelium, the level of markers of brain tissue damage in rats with chronic malathion intoxication, to evaluate the effectiveness of low-intensity laser radiation (LILR), a complex compound of 5-oxy-6-methyluracil with succinic acid (OMU-SA), and L-arginine preparation as correction agents. **Material and methods.** The experiments were conducted on male rats in which chronic intoxication was simulated by intragastric administration of malathion at a dose of 0.05 LD50 daily for 90 days. The levels of nitric oxide (NO), endothelin-1, nitrotyrosine, circulating desquamated endothelial cells (CDEC), neuron-specific enolase (NSE), and protein S-100 in blood serum on days 30, 60, 90, and 120 of the experiment were studied. **Results and discussion.** Against the background of chronic intoxication with malathion, rats develop signs of endothelial dysfunction, which are manifested in the form of a progressive increase in the level of CDEC, endothelin-1, nitrotyrosine and a decrease in NO concentration, neurodegenerative processes also develop and the permeability of the blood-brain barrier increases: NSE and protein S-100 levels on day 90 they increase by 1.65 and 2.09 times, respectively. A relationship has been found between the degree of endothelial dysfunction and the severity of neurodegenerative processes in the brain, which has a time dependence; morphological and functional changes in the endothelium precede neurodegenerative changes. LILR, OMU-SA, and the L-arginine preparation correct endothelial dysfunction to the greatest extent when they are used together, as a result of which the content of NSE and protein S-100 in the blood serum is reduced both on day 90 of chronic intoxication malathion and on day 120 in the post-intoxication period, which indicates a decrease in the manifestations of an inflammatory reaction in the brain substance. **Conclusions.** Chronic intoxication with malathion is accompanied by endothelial dysfunction and neurodegeneration, the severity of which is reduced by the combined use of LILI, OMU- SA and L-arginine.

Key words: malathion, laser radiation, succinic acid, rats, endothelium, neuron-specific proteins, endothelin-1.

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

Correspondence author. Srubilin D.V., e-mail: srubilin66@mail.ru

Citation. Srubilin D.V., Isakova M.A., Srubilin A.D., Enikeev D.A., Ignatova M.K. The state of the endothelium and the level of neuron-specific markers of nerve tissue damage in rats with chronic malathion intoxication and methods of correction. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):237–246. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250521

Введение

Современная наука уделяет значительное внимание исследованию механизмов воздействия различных экзотоксинов на организм человека, а также поиску методов коррекции возникающих вследствие этого патологических изменений. Особого внимания заслуживают фосфорорганические соединения, в частности карбофос, который широко используется в качестве инсектицида и акарацида. Карбофос при длительном воздействии способен приводить к хронической интоксикации, особенно среди работников сельского хозяйства и лиц, проживающих вблизи сельскохозяйственных угодий [1]. Существует значительное количество работ, которые изучают действие фосфорорганических соединений при острых отравлениях. Однако исследований действия небольших доз фосфорорганических инсектицидов, поступающих в организм в течение длительного времени, недостаточно. Анализ современной литературы показывает, что существует значительная потребность в более глубоком изучении токсичности фосфорорганических инсектицидов при хронических интоксикациях.

Одной из наиболее уязвимых структур при хронической интоксикации карбофосом является сосудистое русло. Эндотелий, слой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, играет важную роль в регуляции тонуса сосудов, свертываемости крови, воспалении и иммунном ответе. В условиях хронической интоксикации карбофосом состояние эндотелия может значительно изменяться, что приводит к развитию патологических состояний. Чем длительнее сохраняется патологический ответ, тем быстрее происходит хронизация процесса, и необратимые изменения стабилизируются. Первоначально в эндотелии развиваются функциональные изменения и лишь затем формируются морфологические [2]. В данной работе мы рассмотрим влияние хронического воздействия карбофоса на структуру и функции эндотелия сосудов, а также возможные последствия этих изменений для организма.

Эндотелий является важной частью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), повреждение которого может лежать в основе нейрососудистой дисфункции и развития патологических изменений в головном мозге. Для подтверждения повреждения тканей головного мозга изучают нейронспецифические маркеры, уровень которых коррелирует с выраженностью нейродеструкции и проницаемости ГЭБ [3, 4]. Ряд авторов в ходе изучения хронического действия фосфорорганических соединений выявили у животных поведенческие нарушения, которые были связаны с гибелью нейронов вследствие их окислительного повреждения [5–7]. Карбофос при хроническом поступлении в организм вызывает развитие окислительного стресса и формирует поведенческие нарушения у крыс, проявления которых зависят от их индивидуально-типологических особенностей, от пола [8, 9]. Одним из факторов, повреждающих эндотелий, является активация свободнорадикального окисления, что подтверждается наличием связи между маркерами окислительного стресса и эндотелиальной дисфункцией [10].

Своевременное выявление эндотелиальной дисфункции и проведение профилактических мероприятий, направленных на ее коррекцию, когда патологический процесс еще обратим, может значительно улучшить прогноз. В ранее проведенных исследованиях нами выявлено соединение – комплекс 5-гидрокси-6-метилурацила с янтарной кислотой (ОМУ-ЯК), которое обладает антиоксидантной, антигипоксической активностью и способно уменьшать проявления эндотелиальной дисфункции [11]. Низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ), применяемое в медицине для лечения различных патологий, привлекает внимание исследователей благодаря своим противовоспалительным, регенерирующим и антиоксидантным свойствам. Способность НИЛИ улучшать функцию эндотелия продемонстрирована в ряде исследований [12]. В контексте хронической интоксикации карбофосом изучение влияния НИЛИ на состояние сосудистого эндотелия приобретает особую актуальность. Лазерная терапия может способствовать восстановлению функции эндотелия, улучшению микроциркуляции и снижению выраженности окислительного стресса, что потенциально способно замедлить прогрессирование нейродегенерации.

Цель исследования – изучить в динамике морфологическое и функциональное состояние эндотелия и уровень повреждения ткани головного мозга и проницаемости ГЭБ у крыс при хронической интоксикации карбофосом и в отдаленном постинтоксикационном периоде и оценить эффективность НИЛИ, ОМУ-ЯК и препарата L-аргинина, а также их комбинированное воздействие в коррекции выявленных изменений.

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовались самцы беспородных белых крыс в возрасте 6 месяцев с массой тела 220–250 г. В ходе эксперимента животные имели свободный доступ к воде и корму, лишенному нитратов. Экспериментальная работа проведена с соблюдением этических принципов, установленных Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (принятой в Страсбурге 18.03.1986), а также «Международных рекомендаций (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1986). Основные правила содержания и ухода за экспериментальными животными соответствуют нормативам, определенным в Приказе Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 4 от 16.04.2025).

Подопытные крысы были разделены на следующие группы: группа 1 – интактные ($n = 6$); группа 2 – с хронической интоксикацией карбофосом ($n = 24$); группа 3 – с хронической интоксикацией карбофосом и введением препарата L-аргинина ($n = 12$); группа 4 – с хронической интоксикацией карбофосом и введением ОМУ-ЯК ($n = 12$); группа 5 – с хронической интоксикацией карбофосом и получавшие курс НИЛИ ($n = 12$); группа 6 – с хронической интоксикацией карбофосом и введением препарата L-аргинина, ОМУ-ЯК и получившие курс НИЛИ ($n = 12$). С целью моделирования хронической интоксикации крысам внутрижелудочно вводили карбофос (ООО «ПСК Техноэкспорт») в дозе 25 мг/кг (0,05 LD_{50}) ежедневно в течение 90 суток. Животные групп 1, 3, 4, 5, 6 в аналогичных условиях получали дистиллированную воду. Для опреления дозы LD_{50} использовали метод пробит-анализа Литчфильда и Уилкоксона.

Препарат L-аргинина (25 мк/кг) и ОМУ-ЯК (50 мг/кг) вводили перорально в течение 12 суток двумя курсами, начиная с 3-й и с 10-й недели хронической интоксикации карбофосом. Использовали коммерческий препарат L-аргинин (Natures Bounty, США). Синтез комплексного соединения ОМУ-ЯК осуществлен в Уфимском институте химии УФИЦ РАН к.х.н. Гимадиевой А.Р. Курс лазеротерапии проводили 2-кратно начиная с 3-й и с 10-й недели продолжительностью по 12 дней. Использовался аппарат лазерной терапии «Ма-

трикс» (НИЦ «Матрикс») с зеркальной насадкой для воздействия в области печени контактной методикой и акупунктурной насадкой для надвенного облучения крови в области хвостовой вены. При проведении процедуры тело животного фиксировали с помощью специально разработанного нами устройства и экранировали плотной белой бумагой с отверстием диаметром 1,0 см в области экспонируемого участка, шерсть на котором предварительно выбривали. Животных контрольной группы подвергали таким же воздействиям за исключением того, что аппарат был выключен. Лазерную терапию проводили сочетанием двух длин волн излучения импульсных лазеров: в области печени – при длине волны излучения 0,89 мкм (средняя импульсная мощность 7 Вт, частота следования импульсов 80 Гц, длительность импульса 100 нс, разовая доза облучения 0,01 Дж/см^2), в проекции хвостовой вены – при длине волны излучения 0,63 мкм (импульсная мощность 5 Вт, частота следования импульсов 80 Гц, разовая доза облучения 0,012 Дж/см^2). При выборе режимов НИЛИ ориентировались на данные литературы [13].

Все эксперименты проводились в осенне-зимний период. Кровь для исследования забирали в утренние часы, часть стабилизировали гепарином (150–200 Ед/мл) для получения плазмы, часть использовали для приготовления сыворотки. Предварительно вечером крыс лишали пищи. Животных выводили из эксперимента способом краниоцервикальной дислокации под легким эфирным наркозом. Показатели анализировали на 30-е, 60-е, 90-е сутки хронической интоксикации карбофосом, а также спустя 30 дней после окончания его назначения. Выбранные нами дозы и режим воздействия должны были смоделировать эффекты в процессе длительного времени, в том числе и в отсроченный период.

Функциональное и морфологическое состояние эндотелия оценивали по уровню оксида азота (NO), эндотелина-1, нитротирозина и циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ). Количество NO в плазме крови оценивали по содержанию его стабильных метаболитов, суммы нитратов и нитритов: нитраты восстанавливали в нитриты с помощью хлорида ванадия (III), проводили реакцию диазотирования образовавшимся нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса, с последующим определением интенсивности окраски при длине волны 540 нм на спектрофотометре СФ-56 («ОКБ Спектр») [14]. Для определения ЦДЭ стабилизированную гепарином кровь центрифугировали 10 минут при 1000 оборотов в минуту с целью получения плазмы, богатой эндотелиальными клетками и тромбоцитами. В дальнейшем тромбоциты осаждали АДФ, плазму центрифугировали при 1000 об/мин. Полученный поверхностный слой плазмы для получения эндотелиальных клеток центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Полученный осадок суспендировали в 0,1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и заполняли камеру Горяева для подсчета в двух сетках методом фазово-контрастной микроскопии. Для пересчета количества ЦДЭ на 1 литр плазмы учитывали объем двух сеток камеры Горяева, степень сгущения плазмы крови [15]. Содержание эндотелина-1, нитротирозина, нейронспецифической енолазы (НСЕ), белка S-100 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов Big Endothelin-1 ELISA (Biomedica, Австрия), 3-NT ELISA KIT, NSE ELISA KIT (Cusabio, КНР), S-100 ELISA KIT (Cusabio) соответственно согласно инструкциям производителей на автоматическом анализаторе «Униплан АИФР-01» (ЗАО «ПИКОН», Россия).

Обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 (Stat Soft, США). Данные в таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическую значимость различий между группами крыс определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Корреляционные связи между изучаемыми показателями исследовали с помощью коэффициента ранговой корреляции *r* Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Исследования проведены в два этапа. Предварительно выполнена серия экспериментов с животными, получавшими препарат L-аргинин, ОМУ-ЯК и курс НИЛИ, по указанным в разделе «Материал и методы» схемам, статистически значимых различий по уровню NO, эндотелина-1, нитротирозина, ЦДЭ, НСЕ и белка S-100 с интактными крысами не выявлено. В дальнейших исследованиях сравнения показателей проводили с животными интактного контроля. На первом этапе оценили состояние эндотелия и уровень нейронспецифических маркеров повреждения нервной ткани у крыс в динамике хронической интоксикации карбофосом. Данные, представленные в табл. 1, указывают на эндотелиальную дисфункцию у крыс при длительном введении карбофоса.

Ключевым маркером функционального состояния эндотелия является NO, уровень которого на 60-е и 90-е сутки прогрессивно уменьшался на 29 и 34,55 % соответственно, что может быть связа-

Таблица 1*. Динамика содержания эндотелина-1, стабильных метаболитов NO, нитротирозина, ЦДЭ и нейронспецифических маркеров повреждения ткани мозга в сыворотке крови крыс при хронической интоксикации карбофосом*

Table 1. *Dynamics of endothelin-1, stable metabolites of nitric oxide, nitrotyrosine, circulating desquamated endotheliocytes, and neuron-specific markers of brain tissue damage in blood serum of rats with chronic malathion intoxication*

Показатель, содержание	Интактные животные	Группа 2			
		30-е сутки	60-е сутки	90-е сутки	120-е сутки
NO, мкмоль/л	38,5 [30,8; 43,2]	42,2 [34,5; 49,8] $p_к$= 0,128	27,4 [23,8; 32,5] $p_к$ = 0,045 p_{30}=0,0082	25,2 [16,7; 29,1] $p_к$ = 0,013 p_{30}= 0,0051 p_{60}= 0,47	34,5 [25,2; 38,1] $p_к$ = 0,297 p_{30} = 0,0655 p_{60} = 0,23 p_{90} = 0,13
Эндотелин-1, фмоль/мл	6,5 [5,1; 7,7]	7,5 [6,8; 8,7] $p_к$ = 0,23	8,2 [7,2; 9,2] $p_к$ = 0,066 p_{30} = 0,42	10,35 [9,5; 11,1] $p_к$ = 0,005 p_{30} = 0,005 p_{60} = 0,03	8,6 [8,3; 9,6] $p_к$ = 0,013 p_{30} = 0,15 p_{60} = 0,34 p_{90} = 0,09
ЦДЭ, ×10⁴/л	5,87 [0; 8,8]	8,8 [4,4; 13,2] $p_к$ = 0,41	13,2 [8,8; 17,6] $p_к$ = 0,034 p_{30} = 0,22	17,6 [17,6; 22,0] $p_к$ = 0,008 p_{30} = 0,02 p_{60} = 0,14	11,0 [8,8; 17,6] $p_к$ = 0,05004 p_{30} = 0,37 p_{60} = 0,8 p_{90} = 0,06
Нитротирозин, нмоль/л	5,0 [3,6; 6,1]	5,55 [4,1; 6,1] $p_к$ = 0,87	7,4 [6,2; 8,3] $p_к$ = 0,03 p_{30} = 0,03	11,9 [10,6; 12,4] $p_к$ = 0,005 p_{30} = 0,005 p_{60} = 0,005	7,5 [6,6; 8,7] $p_к$ = 0,02 p_{30} = 0,024 p_{60} = 0,69 p_{90} = 0,005
НСЕ, нг/мл	0,975 [0,68; 1,15]	1,065 [0,8; 1,2] $p_к$ = 0,47	1,04 [0,7; 1,2] $p_к$ = 0,87 p_{30} = 0,8	1,61 [1,26; 1,82] $p_к$ = 0,016 p_{30} = 0,03 p_{60} = 0,02	1,225 [0,98; 1,4] $p_к$ = 0,13 p_{30} = 0,23 p_{60} = 0,26 p_{90} = 0,09
Белок S-100, нг/мл	1,125 [1,05; 1,35]	1,265 [1,15; 1,6] $p_к$ = 0,34	1,92 [1,58; 2,15] $p_к$ = 0,005 p_{30} = 0,03	2,35 [2,15; 2,45] $p_к$ = 0,005 p_{30} = 0,005 p_{60} = 0,1	1,6 [1,37; 1.8] $p_к$ = 0,02 p_{30} = 0,13 p_{60} = 0,15 p_{90} = 0,01

Примечание. *Обозначены уровни значимости нулевой статистической гипотезы по сравнению с величиной соответствующего показателя: $p_к$ – животные группы 1 (интактные), p_{30} – на 30-е сутки, p_{60} – на 60-е сутки, p_{90} – на 90-е сутки.*

но как с нарушением его продукции, так и с инактивацией образующегося NO. Нами также установлено повышение содержания нитротирозина, который является конечным продуктом окисления пероксинитрита при его взаимодействии с тирозиновыми остатками белков. Пероксинитрит способствует окислению тетрагидробиоптерина, недостаток которого вызывает дефицит активного гомодимера эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), вследствие чего снижается выработка NO эндотелием [16, 17]. Уровень нитротирозина увеличивался к 60-м и 90-м суткам на 48 и 138 % соответственно по сравнению с контролем (см. табл. 1), что свидетельствует о развивающемся нитрозирующем стрессе.

Другим важным показателем, позволяющим оценить состояние эндотелия, является уровень эндотелина-1, который по мере нарастания хронической интоксикации карбофосом прогрессивно возрастал, достигая к 90-м суткам 159,2 % по

сравнению с животными контрольной группы (см. табл. 1). Учитывая, что полупериод жизни эндотелина-1 составляет 10–20 минут, стойкое увеличение его содержания на 90-е сутки указывает на повреждение эндотелия [18]. Наличие высокого уровня эндотелина-1 на 120-е сутки свидетельствует о сохранении эндотелиальной дисфункции после прекращения действия токсиканта. Не менее важным показателем для оценки состояния эндотелия сосудов, в частности его повреждения, является количество циркулирующих клеток эндотелия, свидетельствующее о его десквамации. Число ЦДЭ у крыс группы 2 на 60-е сутки хронической интоксикации карбофосом увеличивается на 57,14 %, а на 90-е сутки – на 142,86 % (см. табл. 1). В эти же сроки у крыс регистрируется сопряженное возрастание концентрации эндотелина-1 и нитротирозина. Количество ЦДЭ – один из самых объективных морфологических показателей поражения эндотелия сосудов, который свидетельствует об активации апоптоза или развития некротических процессов в эндотелии [2]. Таким образом, полученные данные отражают прогрессирующий характер морфологического и функционального поражения эндотелия.

Эндотелиальная дисфункция является системным патологическим процессом, который вовлекает сосудистую стенку различных органов, в том числе головного мозга [19]. Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга являются внутренней частью ГЭБ. Непрерывность эндотелиальной выстилки обеспечивается благодаря плотной связи клеток эндотелия с астроцитами. Для оценки интенсивности протекания деструктивных изменений в нейронах головного мозга и проницаемости ГЭБ исследовали в динамике уровень НСЕ и белка S-100. Установлено, что на 60-е сутки введения карбофоса отмечается значительное возрастание концентрации белка S-100, превысившей показатели интактных крыс на 70,67 % (см. табл. 1), при этом содержание НСЕ не изменялось. Поскольку НСЕ является маркером всех дифференцированных нейронов, ее уровень свидетельствует о степени их повреждения. Повышение концентрации белка S-100 наблюдается при повреждении астроцитарной глии и свидетельствует об увеличении проницаемости ГЭБ [4]. Таким образом, на 60-е сутки на фоне усиления эндотелиальной дисфункции в первую очередь страдали астроглиальные клетки мозга, а нейроны оставались относительно сохранными (без повреждения нейронов даже при повышенной проницаемости ГЭБ уровень НСЕ остается в пределах референтных значений). На 90-е сутки на фоне усиления эндотелиальной дисфункции произошло резкое повышение уровня НСЕ (на 65,13 % по сравнению с интактными животными), концентрация белка S-100 увеличилась на 108,9 % (см. табл. 1). Таким образом, процессы повреждения усилились без четкого преобладания дегенерации определенного вида клеток. Следует отметить сохранение высокого уровня белка S-100 на 120-е сутки в постинтоксикационном периоде, что свидетельствует о хронически протекающем нейродегенеративном процессе в веществе мозга и значительном увеличении проницаемости ГЭБ.

Таблица 2. *Корреляция уровня эндотелина-1, стабильных метаболитов NO, нитротирозина, ЦДЭ с концентрацией НСЕ и белка S-100 у крыс при хронической интоксикации карбофосом (r; p)*

Table 2. *Correlation of the level of endothelin-1, stable metabolites of nitric oxide, nitrotyrosine, circulating desquamated endotheliocytes with plasma concentrations of neuron-specific enolase and S-100 protein in rats with chronic malathion intoxication (r; p)*

Показатель	Связь с уровнем НСЕ и белка S-100							
	30-е сутки		60-е сутки		90-е сутки		120-е сутки	
	Содержание НСЕ	Содержание белка S-100	Содержание НСЕ	Содержание белка S-100	Содержание НСЕ	Содер жание белка S-100	Содержание НСЕ	Содер жание белка S-100
Содержание NO	–0,58; 0,22	–0,14; 0,79	0,31; 0,54	–0,31; 0,53	0,2; 0,7	–0,2; 0,69	0,32; 0,53	0,31; 0,54
Содержание эндотелина-1	0,58; 0,23	0,14; 0,79	–0,6; 0,21	0,83; 0,04	0,82; 0,04	0,82; 0,04	0,65; 0,15	0,66; 0,16
Количество ЦДЭ	0,76; 0,08	0,44; 0,38	0,23; 0,66	0,67; 0,14	0,64; 0,17	0,81; 0,04	0,63; 0,13	0,63; 0,17
Содержание нитротирозина	0,81; 0,05	0,60; 0,21	0,83; 0,041	0,89; 0,02	0,71; 0,11	0,83; 0,04	0,89; 0,02	0,89; 0,02

При исследовании взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и активностью нейродегенеративных процессов (табл. 2) установлена тесная корреляция между содержанием эндотелина-1 и белка S-100 на 60-е сутки хронической интоксикации карбофосом, что, по-видимому, подтверждает наличие связи между повреждением эндотелия, нарушением ГЭБ и дегенерацией астроцитарной глии в начальный период интоксикации. На 90-е сутки наблюдалась статистически значимая связь концентрации эндотелина-1 и ЦДЭ с уровнем белка S-100, а также содержания эндотелина-1 и НСЕ, что говорит о присоединении прогрессирующей дегенерации нейронов. Значительная зависимость между уровнем нитротирозина и нейронспецифических белков на 90-е сутки свидетельствует о важной роли нитрозирующего стресса в повреждении ГЭБ.

На втором этапе оценили эффективность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой (ОМУ-ЯК), препарата L-аргинина и НИЛИ в коррекции возникших изменений в состоянии эндотелия на 90-е сутки хронической интоксикации карбофосом и в отдаленном постинтоксикационном периоде (табл. 3). Эндотелин-1 в высоких концентрациях помимо вазоактивного действия увеличивает проницаемость ГЭБ, активирует астроциты, усиливает

Таблица 3*. Содержание эндотелина-1, стабильных метаболитов NO, нитротирозина, ЦДЭ и нейронспецифических маркеров повреждения ткани мозга в сыворотке крови крыс при хронической интоксикации карбофосом на фоне терапии ОМУ-ЯК, НИЛИ и препаратом L-аргинина*

Table 3*. The content of endothelin-1, stable metabolites of nitric oxide, nitrotyrosine, circulating desquamated endotheliocytes and neuron-specific markers of brain tissue damage in blood serum in rats with chronic malathion intoxication during therapy with a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid, low-intensity laser radiation and L-arginine preparation*

Показатель, содержание	Интактные животные	Группа животных	Этап исследования	
			90-е сутки	120-е сутки
NO, мкмоль/л	38,5 [30,8; 43,2]	2	25,2 [16,7; 29,1]	34,5 [25,2; 38,1]
		3	26,0 [25,1; 28,0] *	32,0 [26,2; 37,5]
		4	27,8 [26,8; 32,5] *	34,8 [29,6; 40,8]
		5	32,8 [28,8; 36,1] #	35,0 [32,6; 38,8]
		6	34,85 [28,7; 41,7] #	35,65 [31,7; 40,7]
Эндотелин-1, фмоль/мл	6,5 [5,1; 7,7]	2	10,35 [9,5; 11,1]	8,6 [8,3; 9,6]
		3	9,65 [8,7; 10,2] *	8,8 [7,7; 9,7] *
		4	7,35 [6,7; 9,1] #	7,95 [7,2; 8,4]
		5	7,9 [7,4; 9,5] #	7,85 [6,4; 8,7]
		6	7,0 [6,6; 8,6] #	8,8 [7,7; 9,7] #
ЦДЭ, × 10^4/л	5,9 [0,0; 8,8]	2	17,6 [17,6; 22,0]	11,0 [8,8; 17,6]
		3	19,8 [17,6; 22,0] *	13,2 [8,8; 17,6] *
		4	13,2 [8,8; 17,6] *	11,0 [4,4; 13,2]
		5	15,4 [13,2; 17,6] **	11,0 [8,8; 13,2]
		6	8,8 [8,8; 13,2] #	6,6 [4,4; 13,2]
Нитротирозин, нмоль/л	5,0 [3,6; 6,1]	2	11,9 [10,6; 12,4]	7,5 [6,6; 8,7]
		3	9,8 [8,2; 11,1] **	7,0 [5,7; 8,5]
		4	7,8 [6,4; 9,0] *,##	7,0 [5,1; 7,6]
		5	7,0 [5,6; 8,3] ##	6,2 [4,6; 7,1]
		6	5,5 [4,1; 6,8] ##	5,2 [3,9; 5,7] ^
НСЕ, нг/мл	0,98 [0,68; 1,15]	2	1,61 [1,26; 1,82]	1,23 [0,98; 1,40]
		3	1,44 [1,38; 1,57] **	1,27 [1,1; 1,37]
		4	0,95 [0,80; 1,25] #	1,08 [0,85; 1,15]
		5	1,13 [0,95; 1,35] #	0,98 [0,80; 1,20]
		6	0,99 [0,73; 1,22] #	0,92 [0,72; 1,08]
Белок S-100, нг/мл	1,12 [1,05; 1,35]	2	2,35 [2,15; 2,45]	1,6 [1,37; 1,80]
		3	2,18 [2,05; 2,30] **	1,45 [1,25; 1,90]
		4	1,77 [1,32; 2,05] *,#	1,44 [1,05; 1,90]
		5	1,79 [1,41; 1,95] *	1,32 [1,15; 1,50]
		6	1,42 [1,25; 2,10] #	1,14 [1,05; 1,55]

Примечание. *Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей животных группы 1 (интактных) (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и группы 2 (карбофос) (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$).*

экспрессию молекул клеточной адгезии [20]. На фоне применения НИЛИ и ОМУ-ЯК уровень эндотелина-1 у крыс снижался на 23,67 и 29 % соответственно в сравнении с группой 2. У крыс группы 6, получавших комбинированную терапию, уровни эндотелина-1 и ЦДЭ приближались к показателям интактных животных.

НИЛИ повышало содержание NO на 30,15 % в сравнении с группой 2, при применении комбинированной терапии уровень NO увеличивался на 38,3 % (см. табл. 3). Важным механизмом снижения продукции NO является активация свободнорадикального окисления и образования супероксидного анион-радикала, который, взаимодействуя с NO, образует пероксинитрит. Гиперпродукция пероксинитрита уменьшает транспорт L-аргинина в эндотелиальные клетки, синтез и биодоступность NO [21]. ОМУ-ЯК снижает образование супероксидного анион-радикала, который способен подавлять активность eNOS. На модели дисфункции эндотелия, вызванной введением ингибитора NO L-NAME, установлена способность ОМУ-ЯК оказывать эндотелиопротекторное действие [11]. НИЛИ, нормализуя нарушенный редокс-баланс, предотвращает разобщение eNOS и повышает ее активность [22, 23]. Маркером выработки пероксинитрита является уровень нитротирозина. Применение НИЛИ, ОМУ-ЯК снизило его на 41,6 и 34,88 % соответственно в сравнении с животными группы 2 (см. табл. 3). Наиболее выраженный результат отмечался при применении комбинированной терапии, при которой содержание нитротирозина в плазме крови снизилось на 53,8 % и практически не отличалось от значения интактных животных.

Применение препарата L-аргинина у крыс группы 3 оказалось практически неэффективным. Известно, что при высоком уровне асимметричного диметиларгинина, который подавляет eNOS, введение L-аргинина восстанавливает ее активность. NO-синтазы обладают высоким сродством к L-аргинину и редко имеют недостаток в субстрате, так как только 4 % эндогенного аргинина используется для синтеза NO [24]. Эффективность L-аргинина в значительной степени связана с его способностью проникать в эндотелиальные клетки, которая зависит от активности мембранно-связанной транспортной системы. Полученные результаты наибольшей эффективности комбинированной терапии у крыс группы 6 при хронической интоксикации карбофосом можно объяснить способностью НИЛИ и комплексного соединения ОМУ-ЯК купировать окислительный и нитрозирующий стресс, тем самым улучшая структурно-функциональное состояние эндотелиальных клеток, что облегчает транспорт L-аргинина и его доступность для eNOS. Таким образом, применение данных способов коррекции при хронической интоксикации карбофосом оказало благоприятное влияние на функциональное и морфологическое состояние эндотелия. Следует отметить сохранение эндотелиопротективного эффекта в отдаленном постинтоксикационном периоде на 120-е сутки.

Оценивая данные, полученные в ходе изучения содержания в сыворотке крови белка S-100 и НСЕ, на 90-е сутки хронической интоксикации карбофосом у животных, получавших комплексное соединение ОМУ-ЯК, снижалось содержание белка S-100 и НСЕ на 24,68 и 41,0 % соответственно; на фоне применения НИЛИ уровень НСЕ уменьшался на 29,82 % (см. табл. 3). По способности снижать гиперпротеинемию S-100 и НСЕ комбинированная терапия (крысы группы 6) оказалась наиболее эффективной, так как уровень исследуемых маркеров приближался к показателям интактных животных. Таким образом, полученные данные являются свидетельством того, что НИЛИ, ОМУ-ЯК, а также их комбинация с препаратом L-аргинина, примененные в качестве коррекции у крыс на фоне хронической интоксикации карбофосом, уменьшают выраженность эндотелиальной дисфункции и тем самым способствуют стабилизации ГЭБ, снижая активность нейродегенеративных процессов.

Заключение

Хроническая интоксикация карбофосом сопровождается ЭД и нейродегенерацией, выраженность которых уменьшает комбинированное применение НИЛИ, ОМУ-ЯК и L-аргинина.

Список литературы / References

1. Badr A.M. Organophosphate toxicity: updates of malathion potential toxic effects in mammals and potential treatments. *Environ. Sci. Pollut. Res*. *Int.* 2020;27(21):26036–26057. doi: 10.1007/s11356-020-08937-4

2. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионар. кровообращ. и микроциркуляция*. 2017; 16(1):4–15.

Vasina L.V., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Markers of endothelial dysfunction. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2017;16(1):4–15. [In Russian].

3. Быков Ю.В., Батурин В.А. Нейроспецифические белки как маркеры повреждения головного мозга при сахарном диабете. *Вестн.*

Смол. гос. мед. акад. 2023;22(4):36–42. doi: 10.37903/vsgma.2023.4.5

Bykov Yu.V., Baturin V.A. Neuron-specific proteins as markers of brain damage in diabetes mellitus. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2023;22(4):36–42. [In Russian]. doi: 10.37903/vsgma.2023.4.5

4. Levchuk L.A., Bokhan N.A., Ivanova S.A. Neurospecific proteins as transdiagnostic markers of affective disorders. *Neurochemical Journal*. 2023;17(1):25–29. doi: 10.1134/s1819712423010117

5. dos Santos A.A., Naime A.A., de Oliveira J., Colle D., dos Santos D.B., Hort M.A., Moreira E.L., Suñol C., de Bem A.F., Farina M. Long-term and low-dose malathion exposure causes cognitive impairment in adult mice: evidence of hippocampal mitochondrial dysfunction, astrogliosis and apoptotic events. *Arch. Toxicol*. 2015;90(3):647–660. doi: 10.1007/s00204-015-1466-0

6. Dorri S.A., Hosseinzadeh H., Abnous K., Hasani F.V., Robati R.Y., Razavi B.M. Involvement of brain-derived neurotrophicfactor (BDNF) on malathion induced depressive-like behavior in subacute exposure and protective effects of crocin. *Iran. J. Basic. Med. Sci*. 2015;18(10):958–966.

7. Lan A., Stein D., Portillo M., Toiber D., Kofman O. Impaired innate and conditioned social behavior in adult C57Bl6/J mice prenatally exposed to chlorpyrifos. *Behav. Brain. Funct*. 2019;15(1):2. doi: 10.1186/s12993-019-0153-3

8. Срубилин Д.В., Срубилин А.Д., Гадельшина Г.Ф., Еникеев Д.А. Влияние хронической интоксикации карбофосом на поведенческие реакции у крыс с различным индивидуально-типологическим поведенческим статусом. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2022;(5):128. doi: 10.17513/spno.32143

Srubilin D.V., Srubilin A.D., Gadel'shina G.F., Enikeev D.A. The effect of chronic intoxication with carbophosome on behavioral reactions in rats with different individual-typological behavioral status. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2022;(5):128. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.32143

9. Berroug L., Laaroussi M., Essaidi O., Malqui H., Anarghou H., Chaoui A.A., Najimi M., Chigr F. Sex-specific neurobehavioral and biochemical effects of developmental exposure to Malathion in offspring mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. 2024;397(4):2215–2231. doi: 10.1007/s00210-023-02749-2

10. Franco C., Sciatti E., Favero G., Bonomini F., Vizzardi E., Rezzani R. Essential hypertension and oxidative stress: novel future perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(22):14489. doi: 10.3390/ijms232214489

11. Срубилин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А., Гимадиева А.Р. Механизмы нарушения функции эндотелия у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном и возможности коррекции комплексным соединением 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой. *Соврем. пробл. науки и образ*. 2017;(5):68.

Srubilin D.V., Enikeev D.A., Myshkin V.A., Gimadieva A.R. Mechanisms of endothelial dysfunction in rats with chronic dichloroethane intoxication and the possibility of correction by a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2017;(5):68. [In Russian].

12. Colombo E., Signore A., Aicardi S., Zekiy A., Utyuzh A., Benedicenti S., Amaroli A. Experimental and clinical applications of red and near-infrared photobiomodulation on endothelial dysfunction: a review. *Biomedicines*. 2021;9(3):274. doi: 10.3390/biomedicines9030274

13. Москвин С.В., Кочетков А.В., Асхадуллин Е.В., Митьковский В.Г. Лазерная терапия при COVID-19: профилактика, лечение, реабилитация. Тверь: «Триада», 2021. 136 с.

Moskvin S.V., Kochetkov A.V., Askhadullin E.V., Mit'kovskii V.G. Laser therapy for COVID-19: prevention, treatment, rehabilitation. Tver: «Triada», 2021. 136 p. [In Russian].

14. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. *Клин. лаб. диагност*. 2005;(6):15–18.

Metel'skaya V.A., Gumanova N.G. Screening is a method for determining the level of nitric oxide metabolites in blood serum. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2005;(6):15–18. [In Russian].

15. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д., Волкова Е.В., Зуева Е.Е., Мозговая Е.В. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клин. лаб. диагност*. 2001;(1):50–52.

Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D., Volkova E.V., Zuyeva E.E., Mozgovaya E.V. The diagnostic value of determining desquamated endothelial cells in the blood. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2001;(1):50–52. [In Russian].

16. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *in vitro*. *Гены и клетки*. 2019;14(1):22–32. doi: 10.23868/201903003

Kalinin R.E., Suchkov I.A., Korotkova N.V., Mzhavanadze N.D. The research of the molecular mechanisms of endothelial dysfunction *in vitro*. *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2019;14(1):22–32. [In Russian]. doi: 10.23868/201903003

17. Mohd Ariff A., Abu Bakar N.A., Abd. Muid S., Omar E., Ismail N.H., Ali A.M., Mohd Kasim N.A., Mohd Nawawi H. *Ficus deltoidea* suppresses endothelial activation, inflammation, monocytes adhesion and oxidative stress via NF-κB and eNOS pathways in stimulated human coronary artery endothelial cells. *BMC Complement. Med. Ther*. 2020;20(56):1–13. doi: 10.1186/s12906-020-2844-6

18. Jankowich M., Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc. Med.* 2020;30(1):1–8. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.007

19. Хорева М.А. Исследование дисфункции эндотелия у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Фундам. аспекты психич. здоровья*. 2018;(1):15–20.

Khoreva M.A. Investigation of endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia. *Fundamental'nye aspekty psikhicheskogo zdorov'ya = fundamental aspects of mental health.* 2018;(1):15–20. [In Russian].

20. Freeman B.D., Martins Y.C., Akide-Ndunge O.B., Bruno F.P., Wang H., Tanowitz H.B., Spray D.C., Desruisseaux M.S. Endothelin-1 mediates brain microvascular dysfunction leading to long-term cognitive impairment in a model of experimental cerebral malaria. *PLoS Pathog*. 2016;12(3):e1005477. doi: 10.1371/ journal.ppat.1005477

21. Venardos K., Zhang W.Z., Langa C., Kaye D.M. Effect of peroxynitrite on endothelial L–arginine transport and metabolism. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2009;41(12):2522–2527. doi: 10.1016/j.biocel.2009.08.008

22. Москвин С.В., Кочетков А.В., Бурдули Н.М., Асхадуллин Е.В. Обоснование применения лазерной терапии для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции у больных COVID-19. *Вестн. нов. мед. технол.* 2020;14(5):145–154. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16713

Moskvin S.V., Kochetkov A.V., Burduli N.M., Askhadullin E.V. The justification of the use of low-level laser therapy to prevent the development of endothelial dysfunction in COVID-19 patients. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies.* 2020;14(5):145–154. [In Russian]. doi: 10.24411/2075-4094-2020-16713

23. Yokomizo S., Atochin D.N., Kashiwagi S. Near-infrared II photobiomodulation augments nitric oxide bioavailability via phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Biophotonics and Immune Responses XVIII*: proc. conf., 2023, March 14; US San Francisco; 2023; 12380: 1238007. doi: 10.1117/12.2646735

24. Wu G., Meininger C.J., McNeal C.J., Bazer F.W., Rhoads J.M. Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021:1332:167–187. doi: 10.1007/978-3-030-74180-8_10

Сведения об авторах:

Срубилин Дмитрий Витальевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7990-8561, e-mail: srubilin66@mail.ru
Исакова Маргарита Александровна, к.м.н., ORCID: 0009-0002-8757-3524, e-mail: srubilina@mail.ru
Срубилин Андрей Дмитриевич, ORCID: 0009-0001-4060-4074, e-mail: srubilin@mail.ru
Еникеев Дамир Ахметович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6270-583X, e-mail; enikeyev@mail.ru
Игнатова Маргарита Константиновна, ORCID: 0009-0002-3226-6690, e-mail: mignatova999@mail.ru

Information about the authors:

Dmitrii V. Srubilin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7990-8561, e-mail: srubilin66@mail.ru
Margarita A. Isakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0002-8757-3524, e-mail: srubilina@mail.ru
Andrei D. Srubilin, ORCID: 0009-0001-4060-4074, e-mail: srubilin@mail.ru
Damir A. Enikeev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6270-583X, e-mail; enikeyev@mail.ru
Margarita K. Ignatova, ORCID: 0009-0002-3226-6690, e-mail: mignatova999@mail.ru

Поступила в редакцию 07.05.2025
После доработки 05.08.2025
После повторной доработки 18.09.2025
Принята к публикации 20.09.2025

Received 07.05.2025
Revision received 05.08.2025
Second revision received 18.09.2025
Accepted 20.09.2025

УДК 612.071.1:618.3 (470.1/.2)(98) DOI: 10.18699/SSMJ20250522
Оригинальное исследование / Research article

Цитокиновая регуляция у практически здоровых женщин и пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ

Л.В. Губкина, А.В. Самодова

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН
163020, г. Архангельск, пр. Никольский, 20

Резюме

Иммунологические факторы, проявляющиеся в виде системных и локальных изменений иммунного статуса, занимают центральное место в этиологии репродуктивных потерь. Цитокины, оказывая первичное местное воздействие, при увеличении их концентрации в системном кровотоке приобретают системные эффекты. Цель работы – изучить влияние повышенных и пониженных концентраций цитокинов на иммунный статус женщин Европейского Севера и Арктики. **Материал и методы**. Обследовано 229 женщин репродуктивного возраста 20–40 лет, из них 209 практически здоровых и 20 пациенток с невынашиванием беременности в ранние сроки 5–7 недель. Изучены иммунологические параметры венозной крови в зависимости от концентрации IL-6, IL-1β, IFN-γ и IL-10 в крови. **Результаты.** У практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики повышенная концентрация IL-1β (в 29,21 и 59,46 % случаев соответственно) ассоциирована со снижением уровня зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, к IL-2, молекул главного комплекса гистосовместимости класса II и клеток, меченных к апоптозу, на фоне повышения содержания циркулирующих иммунных комплексов. Увеличение концентрации IFN-γ (в 1,11 и 67,42 % случаев соответственно) связано с подавлением процессов пролиферации и апоптоза, а уровня IL-6 (в 2,22 и 15,73 % случаев) – с активацией клеточно-опосредованной цитотоксичности и адгезивной способности клетки. Повышение концентрации естественного ингибитора иммунной реакции IL-10 (22,52 и 12,34 % случаев соответственно) ассоциировано с уменьшением количества клеток лейкоцитарного ряда, дифференцированных, активированных лимфоцитов и клеток, меченных к гибели. У женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки в большом числе случаев (85 %) зарегистрировано снижение концентрации в крови IL-10, негативно влияющее на способность вынашивания плода при беременности из-за повышения цитотоксичности, активности NK-лимфоцитов, а также клеток, программируемых к гибели, усиления продукции реагинов на фоне повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов. **Заключение.** Повышение концентрации цитокинов у практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики сопровождается уменьшением числа всех циркулирующих Т-лимфоцитов, зрелых, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, к IL-2, несущих молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II, угнетением процессов пролиферации и апоптоза на фоне повышения концентрации циркулирующих иммунных комплексов, а также увеличения клеточной цитотоксичности и адгезивной способности клеток. У женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки отмечается дефицит IL-10, который негативно влияет на способность вынашивания плода при беременности.

Ключевые слова: цитокины, невынашивание беременности, иммунный ответ, Европейский Север, Арктика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН «Регуляция состояния иммунологической реактивности женщин репродуктивного возраста, проживающих на северных и арктических территориях» (номер государственной регистрации 1024080500007-9-3.1.3;3.1.8).

Автор для переписки. Губкина Л.В., e-mail: wasillisa@list.ru

Для цитирования. Губкина Л.В., Самодова А.В. Цитокиновая регуляция у практически здоровых женщин и пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):247–258. doi: 10.18699/SSMJ20250522

Cytokine regulation in practically healthy women and patients with miscarriage living in the European North and the Arctic regions of the Russian Federation

L.V. Gubkina, A.V. Samodova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163065, Arkhangelsk, Nikolsky ave., 20

Abstract

Immunological factors, manifested in the form of systemic and local changes in the immune status, occupy a central place in the etiology of reproductive losses. Cytokins, having primary local effects, with an increase in their concentration in the systemic bloodstream, acquire systemic effects. The purpose of the work is to study the influence of increased and reduced concentrations of cytokines on the immune status of women in the European North and Arctic. **Material and methods**. 229 women of reproductive age 20–40 years were examined, of which 209 are practically healthy and 20 patients with miscarriage in the early stages of 5–7 weeks. The immunological parameters of venous blood have been studied depending on the concentration of cytokines IL-6, IL-1β, IFN-γ and IL-10 in the blood. **Results**. In the practically healthy women of the European North and the Arctic, the increased concentrations of IL-1β (in 29.21 and 59.46 % cases, respectively) are associated with a decrease in the level of mature T-lymphocytes, T-character, and T-cytotoxic lymphocytes, activated T-lymphocytes with a transferrin receptor, to IL-2, molecules of the main complex of the main complex histocompatibility of class II and swords with apoptosis against the background of increasing levels of circulating immune complexes. The increase in the concentration of the IFN-γ (by 1.11 and 67.42 % cases, respectively) is interconnected with the suppression of proliferation and apoptosis processes, and the increase in IL-6 level (in 2.22 and 15.73 % cases) – with the activation of cellular-mediated cytotoxicity and adhesive ability of the cell. Increase in concentration of the natural inhibitor of the IL-10 immune reaction (22.52 and 12.34 % cases, respectively) is associated with the decrease in number of leukocytes, of differentiated, activated lymphocytes and cells, swept for death. In women with miscarriage in the early stages in large numbers (85%) decrease in blood IL-10 concentration was recorded, negatively affecting the ability of the fetus during pregnancy due to increased cytotoxicity, activity of NK-lymphocytes, as well as cells programmed to death, and increased reagin production against the background of raised concentration of circulating immune complexes. **Conclusions.** Increase of cytokine concentration in the practically healthy women of the European North and Arctic is accompanied by a decrease in the number of all circulating T lymphocytes, mature, T helper, cytotoxic lymphocytes, T lymphocytes with a transferrin receptor, with IL- receptor 2, bearing molecules of the main complex of histocompatibility of class II, and a inhibition in the processes of the proliferation and apoptosis against the background of an increase in the circulating immune complexes concentration, as well as an increase in cellular cytotoxicity and adhesive ability of cells. In women with miscarriage in the early stages there is a deficiency of IL-10, which negatively affects the ability to bear the fetus during pregnancy.

Key words: cytokines, miscarriage, immune response, European North, Arctic.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the fundamental scientific research program of the FCIAR of UrBr RAS "Regulation of the immune reactivity status of women of reproductive age living in northern and Arctic territories" (state registration number 1024080500007-9-3.1.3;3.1.8).

Correspondence author. Gubkina L.V., e-mail: wasillisa@list.ru

Citation. Gubkina L.V., Samodova A.V. Cytokine regulation in practically healthy women and patients with miscarriage living in the European North and the Arctic regions of the Russian Federation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):247–258. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250522

Введение

Существенное влияние на здоровье человека, проживающего на Севере, оказывают экологические факторы среды, а также экономические и социальные аспекты. Здоровье женщин требует особого внимания, поскольку неблагоприятные факторы воздействуют на их иммунную и репродуктивную функции [1, 2]. Среди причин репродуктивных потерь ведущую роль играют системные и локальные изменения иммунного статуса. Имеются единичные данные, что с дисфункциями репродуктивного процесса сопряжены нарушения иммунной системы [3–5]. Провоспалительные цитокины выделяются клетками в ответ на действие негативного фактора, угрожающего

их целостности и функциональной активности. Физиологическое влияние цитокинов местное, но при повышении их концентрации в крови развивается системное действие. Цитокины, вырабатываемые клетками миелоидного и лимфоидного рядов, являются важными регуляторами гипоталамо-гипофизарной системы, действуя как аутокринные и паракринные медиаторы. Их роль также критична для успешного оплодотворения, имплантации и формирования плаценты [6–10].

Хроническое воспаление эндометрия, сопровождающееся повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α), представляет угрозу для беременности. Иммунная атака на фетоплацентарный комплекс, вызванная этими цитокинами, может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, образованию микротромбов в плаценте, инфарктам и, как следствие, к отслойке плаценты и прерыванию беременности [11, 12]. Исследования выявили связь между нарушением цитокинового баланса и снижением восприимчивости эндометрия к эмбриону. Это, в свою очередь, препятствует успешной имплантации эмбриона и является одним из факторов, способствующих развитию бесплодия [13, 14].

Исходя из вышеизложенного, большой интерес представляло изучение влияние повышенных и пониженных концентраций цитокинов на иммунный статус женщин Европейского Севера и Арктики.

Материал и методы

Всего обследовано 229 женщин репродуктивного возраста 20–40 лет, в том числе 111 практически здоровых на момент обследования женщин и 20 пациенток с невынашиванием беременности в ранние сроки 5–7 недель, проживающих на Европейском Севере (в Архангельской области), 98 практически здоровых женщин в Арктике (Мурманская область, арх. Шпицберген). На первоначальном этапе от участников получено письменное согласие на обследование в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.), на проведение исследования получено согласие локального этического комитета ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН (протокол № 001-20/01 от 20.01.2025). Утренний забор крови из локтевой вены проводился натощак с 8 до 10 часов с применением вакуумных систем Vacutainer (Becton Dickinson, США).

Комплекс иммунологического обследования включал изучение гемограммы, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов периферической крови. Количество и соотношение клеток гемограммы подсчитывали в мазках крови, окрашенных по методу Романовского – Гимзы. Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов определяли с помощью тест-набора («Реакомплекс», Россия); подсчитывали долю активных фагоцитов и фагоцитарное число [15], дефицитом считали случаи, когда соответствующие значения составляли менее 50 % и менее 4 [16].

Изучено содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3, CD4, CD8, CD10, CD16, CD19, CD54, CD71, CD95, CD25+, HLA-DR+ методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител («Сорбент», Россия) и методом проточной цитометрии. Концентрации провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β, IFN-γ, противовоспалительного цитокина IL-10, иммуноглобулинов классов A, M, G, E в сыворотке крови определяли методом ИФА на автоматическом иммуноферментном анализаторе Evolis (Bio-Rad, ФРГ). Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли стандартным методом преципитации с использованием 3,5, 4,0, 7,5%-го ПЭГ-6000. Учитывая широкий диапазон колебаний полученных результатов, выделяли по две группы сравнения в зависимости от концентрации IL-6, IL-1β, IFN-γ и IL-10 в периферической венозной крови относительно нижнего и верхнего квартилей: в группу 1 входили лица, имеющие более низкие уровни IL-6, IL-1β, IFN-γ и IL-10, в группу 2 – более высокие. При этом в группе 1 у всех обследованных концентрации IL-6, IL-1β, IFN-γ и IL-10 находились в пределах физиологической нормы, а в группе 2 – выходили за границы референсных значений (IL-6 > 20 пг/мл; IL-1β > 5 пг/мл; IFN-γ > 20 пг/мл; IL-10 > 10 пг/мл). У женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках группы 1 и 2 составляли лица с содержанием IL-10 менее и блоее 5 пг/мл соответственно.

Статистическую обработку и анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 21.0 (StatSoft, США). Переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), при распределении, отличном от нормального – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25 %; 75 %]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости (p) в работе принимали равным 0,05.

Таблица 1. *Частота встречаемости повышенных и пониженных концентраций цитокинов в крови практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики и женщин с невынашиванием беременности, % (n)*

Table 1. *Frequency of occurrence of increased and reduced concentrations of cytokines in venous blood in the practically healthy women of the European North and Arctic and women with miscarriage, % (n)*

Содержание цитокина	Женщины Европейского Севера, *n* = 111	Женщины Арктики, *n* = 98	Женщины с невынашиванием беременности, *n* = 20
IL-1β > 5 пг/мл	59,46 (66)	29,21 (26)	5,00 (1)
IL-6 > 20 пг/мл	2,22 (2)	15,73 (14)	0
IFN-γ > 20 пг/мл	1,11 (1)	67,42 (60)	10,00 (2)
IL-10 > 10 пг/мл	22,52 (25)	12,34 (11)	5,00 (1)
IL-10 < 5 пг/мл	68,46 (76)	44,90 (44)	85,00 (17)

Результаты и их обсуждение

У обследованных практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики в крови регистрировали повышенные концентрации провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IFN-γ и противовоспалительного цитокина IL-10. У женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках выявили высокую частоту регистрации низких концентраций IL-10 (табл. 1).

Установлено, что увеличение концентрации в крови IL-1β (> 5 пг/мл) у практически здоровых женщин Европейского Севера (с 1,86 ± 0,16 до 6,97 ± 0,66 пг/мл) и Арктики (с 0,94 ± 0,02 до 15,08 ± 1,22 пг/мл) происходит на фоне снижения содержания циркулирующих лейкоцитов за счет нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов; количество лимфоцитов уменьшается преимущественно за счет снижения числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), включая Т-хелперы ($CD4^+$) и цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$), а также активированных клеток ($CD25^+$, $CD71^+$, $HLA\text{-}DR^+$) и клеток, экспрессирующих рецептор апоптоза $CD95^+$ (табл. 2). У всех обследованных практически здоровых женщин с повышенным уровнем IL-1β выявлено увеличение концентрации в кро-

Таблица 2. *Содержание иммунокомпетентных клеток и ЦИК в крови практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики в зависимости от концентрации IL-1β*

Table 2. *The content of immunocompetent cells and circulating immune complexes in blood of the practically healthy women of the European North and the Arctic, depending on IL-1β concentration*

Количество клеток ($\times 10^9$/л) и содержание ЦИК (г/л)	Женщины Европейского Севера, *n* = 111		Женщины Арктики, *n* = 98	
	Содержание IL-1β > 5 пг/мл	Содержание IL-1β < 5 пг/мл	Содержание IL-1β > 5 пг/мл	Содержание IL-1β < 5 пг/мл
$CD95^+$	0,21 ± 0,02	0,31 ± 0,06	0,27 ± 0,03*	0,35 ± 0,04
$HLA\text{-}DR^+$	0,30 ± 0,03*	0,41 ± 0,03	0,28 ± 0,02*	0,39 ± 0,03
$CD25^+$	0,29 ± 0,03*	0,40 ± 0,03	0,18 ± 0,02*	0,27 ± 0,03
$CD71^+$	0,32 ± 0,03**	0,55 ± 0,03	0,29 ± 0,05*	0,53 ± 0,12
$CD8^+$	0,28 ± 0,03	0,35 ± 0,02	0,37 ± 0,06*	0,54 ± 0,13
$CD4^+$	0,30 ± 0,03**	0,44 ± 0,03	0,51 ± 0,07	0,58 ± 0,13
$CD3^+$	0,35 ± 0,03**	0,53 ± 0,03	0,66 ± 0,10*	0,85 ± 0,18
Лимфоциты	1,58 ± 0,15	1,76 ± 0,09	2,22 ± 0,28**	3,08 ± 0,45
Моноциты	0,27 ± 0,03***	0,56 ± 0,07	0,19 ± 0,06	0,26 ± 0,04
Нейтрофилы	2,21 ± 0,15***	2,03 ± 0,14**	2,51 ± 0,38	2,81 ± 0,41
Сегментоядерные нейтрофилы	3,04 ± 0,23	2,85 ± 0,23	2,33 ± 0,4	2,53 ± 0,38
Лейкоциты	4,18 ± 0,26**	5,53 ± 0,32	5,08 ± 0,64	6,32 ± 0,81
ЦИК с IgA	4,48 ± 0,44	0,49 ± 0,13***	4,38 ± 0,67	3,50 ± 0,44
ЦИК с IgM	1,33 ± 0,29	4,17 ± 0,33***	7,30 ± 0,24	6,97 ± 0,98

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием IL-1β < 5 пг/мл: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

ви IL-10 (Европейский Север – от 1,12 ± 0,35 до 6,01 ± 0,98 пг/мл, $p = 0,01$; Арктика – от 0,94 ± 0,22 до 15,08 ± 0,22 пг/мл; $p = 0,01$), а также крупных ЦИК с IgA и средних ЦИК с IgM (см. табл. 2).

Многие клетки иммунной системы, такие как активированные моноциты и макрофаги, производят IL-1β в виде неактивного белка. Этот белок активируется в ответ на сигналы опасности, такие как PAMP и DAMP, а также при стимуляции внутриклеточных сигнальных каскадов, что приводит к запуску иммунного ответа. IL-1β является одним из его важнейших медиаторов, оказывает провоспалительный эффект, а также выполняет другие функции, в том числе участвует в противомикробной защите и восстановлении поврежденных тканей [17–21]. IL-1β синтезируется в эпителии маточных желез и стимулирует активность матриксных цинк-зависимых металлопротеиназ, лизирующих определенные макромолекулы в составе базальной мембраны, способствуя инвазии эмбриона [22, 23].

Повышение концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и IFN-γ в крови характерно для женщин, проживающих в Арктике (см. табл. 1). Установлено, что увеличение концентрации IFN-γ (с 6,74 ± 0,69 до 70,01 ± 1,02 пг/мл) ассоциировано с подавлением процессов пролиферации и апоптоза за счет В-лимфоцитов, способных к пролиферации ($CD10^+$), и клеток, меченных к программируемой клеточной гибели ($CD95^+$), а возрастание содержания IL-6 (с 0,80 ± 0,07 до 23,01 ± 0,42 пг/мл) связано с ростом адгезивной активности клеток и увеличением количества CD16- и CD54-позитивных лимфоцитов (табл. 3). При высоких концентрациях IFN-γ и IL-6 выявлено снижение уровня мелких ЦИК с IgG (для IL-6 $p = 0,06$).

IL-6, продуцируемый клетками моноцитарно-макрофагального и лимфоидного ростков, играет важную роль в развитии воспалительных процессов. Он стимулирует синтез белков острой фазы в печени и подавляет синтез других важных белков. Повышение уровня IL-6 в крови является характерным признаком таких патологических состояний, как инфекции, воспаления, аллергические реакции, эндокринные заболевания и новообразования [24]. IL-6 и IL-1β активируют работу эндотелиальных клеток, способствуя увеличению экспрессии на их поверхности молекул адгезии [21, 25]. Патологически повышенный уровень IL-6 приводит к апоптозу клеток трофобласта. Одновременно IL-6, влияя на эндотелиоциты, нарушает их нормальную функцию, что приводит к повышению проницаемости сосудов [26].

Т-хелперы опосредуют клеточный иммунитет посредством продукции IFN-γ, являющегося мощным активатором макрофагов. Секреция IL-2 и TNF-α способствуют этому процессу. Активация макрофагов IFN-γ приводит к значительному усилению их цитотоксической активности [27–29]. IFN-γ влияет на рост и дифференцировку клеток разных типов. На макрофагах усиливается адгезия молекул и иммунные реакции. Интерфероны являются противовирусными агентами с выраженным иммунорегуляторным действием. Установлено, что высокие концентрации IFN-γ определяются при многих осложнениях физиологического течения беременности и рассматриваются как неблагоприятный фактор для процессов зачатия и гестации [30, 31].

IL-10, будучи регулятором воспаления и иммуносупрессии, воздействует на иммунные клетки, ограничивая и останавливая воспалительную реакцию [32]. У практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики выявлено повышение концентрации IL-10 с 0,82 ± 0,03 до 17,84 ± 4,67 пг/мл и с 1,51 ± 0,15 до 46,58 ± 3,56 пг/мл соответственно, связанное со снижением количества клеток лейкоцитарного ряда (табл. 4). При повышенных концентра-

Таблица 3. *Содержание лимфоцитов $CD10^+$, $CD95^+$, $CD16^+$, $CD54^+$ в крови практически здоровых женщин Арктики в зависимости от содержания IFN-γ и IL-6*

Table 3. *Contents of lymphocytes $CD10^+$, $CD95^+$, $CD16^+$, $CD54^+$ in blood in practically healthy women of the Arctic, depending on IFN-γ and IL-6 content*

Цитокин	Количество клеток ($\times 10^9$/л) и содержание ЦИК (г/л)	Q1	Q3
IFN-γ	$CD10^+$	0,76 ± 0,11	0,40 ± 0,05***
	$CD95^+$	0,57 ± 0,08	0,41 ± 0,05*
	ЦИК (IgG)	17,55 ± 1,09	13,56 ± 0,33*
IL-6	$CD54^+$	0,63 ± 0,06	0,82 ± 0,08***
	$CD16^+$	0,42 ± 0,09	0,61 ± 0,04*
	ЦИК (IgG)	18,88 ± 1,13	15,51 ± 1,44

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием цитокина менее Q1: * – при $p < 0,05$, *** – при $p < 0,001$.

Таблица 4. *Иммунологические показатели крови практически здоровых женщин Европейского Севера и Арктики в зависимости от содержания IL-10*

Table 4. *Immunological indicators of blood of the practically healthy women of the European North and Arctic, depending on IL-10 content*

Показатель	Содержание IL-10 < 10 пг/мл	Содержание IL-10 > 10 пг/мл
Количество лейкоцитов, $\times 10^9$/л	5,82 ± 0,06	5,73 ± 0,02
Количество лимфоцитов, $\times 10^9$/л	2,48 ± 0,19	2,10 ± 0,16
Количество палочкоядерных нейтрофилов, $\times 10^9$/л	0,46 ± 0,06	0,20 ± 0,4**
Количество моноцитов, $\times 10^9$/л	0,41 ± 0,07	0,27 ± 0,05*
Количество эозинофилов, $\times 10^9$/л	0,26 ± 0,05	0,09 ± 0,02***
Количество базофилов, $\times 10^9$/л	0,09 ± 0,03	0,05 ± 0,01*
Количество $CD4^+$, $\times 10^9$/л	0,47 ± 0,08	0,31 ± 0,03*
Количество $CD8^+$, $\times 10^9$/л	0,47 ± 0,08	0,30 ± 0,02*
Количество $CD71^+$, $\times 10^9$/л	0,40 ± 0,07	0,31 ± 0,03*
Количество $CD95^+$, $\times 10^9$/л	0,43 ± 0,03	0,23 ± 0,03***
Содержание IgE, МЕ/мл	25,20 ± 2,02	17,10 ± 1,35*
Содержание ЦИК с IgA, г/л	6,38 ± 0,82	2,35 ± 0,5***
Содержание ЦИК с IgM, г/л	7,08 ± 0,79	1,85 ± 0,25***
Содержание ЦИК с IgG, г/л	26,23 ± 2,66	14,29 ± 2,65***

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием IL-10 < 10 пг/мл: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

циях IL-10 в крови женщин, проживающих на северных территориях, обнаружено снижение содержания циркулирующих Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов $CD8^+$, лимфоцитов с рецептором к трансферрину $CD71^+$ и лимфоцитов, меченных к апоптозу ($CD95^+$), концентрации IgE, а также крупных, средних и мелких ЦИК (см. табл. 4).

У женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках выявлена высокая частота регистрации низких концентраций IL-10 (< 5 пг/мл) (см. табл. 1). Низкие уровни IL-10 (1,60 (1,00; 2,60) пг/мл) ассоциированы с увеличением содержания Т-лимфоцитов $CD8^+$, натуральных киллеров $CD16^+$, программируемых к апоптозу клеток $CD95^+$. Отмечается выраженное повышение концентрации реагинов, ЦИК с IgA, IgM и IgG (табл. 5).

IL-10 продуцируется различными иммунными клетками, включая Т-хелперы 1 типа, моноциты и цитотоксические Т-лимфоциты. Он играет роль ключевого иммунорегулятора, подавляет выработку активированными моноцитами провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и TNF-α, и в то же время стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, увеличивает продукцию IgA, IgM и IgE. Кроме того, IL-10 усиливает экспрессию молекул главного комплекса

Таблица 5. *Иммунологические параметры крови женщин с невынашиванием беременности на ранних сроках в зависимости от содержания IL-10*

Table 5. *Immunological parameters of blood of women with miscarriage in the early stages, depending on IL-10 content*

Показатель	Содержание IL-10 < 5 пг/мл	Содержание IL-10 > 5 пг/мл
Количество CD8+, $\times 10^9$ клеток/л	0,59 [0,35; 0,74]*	0,51 [0,24; 0,62]
Количество CD16+,$\times 10^9$ клеток/л	0,45 [0,32; 0,60]*	0,36 [0,21; 0,45]
Количество CD95+, $\times 10^9$ клеток/л	0,42 [0,26; 0,50]*	0,31 [0,23; 0,42]
Содержание IgE, МЕ/мл	18,38 [9,09; 27,62]***	7,65 [6,46; 59,77]
Содержание ЦИК IgA, г/л	1,08 [0,52; 2,01]**	0,70 [0,35; 4,50]
Содержание ЦИК IgM, г/л	1,35 [0,60; 2,20]***	0,25 [0,10; 2,75]
Содержание ЦИК IgG, г/л	13,26 [9,82; 20,38]*	9,70 [7,83; 20,38]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей лиц с содержанием IL-10 > 5 пг/мл: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$.

гистосовместимости II класса [33], способствует переходу недифференцированных Th-0 клеток в Th-2 и Th-3, повышая их функциональную активность [34]. IL-10, обладая супрессорными характеристиками, действует на различные иммунные клетки, ограничивая и останавливая воспалительную реакцию, и таким образом играет важную роль в воспалительных процессах [32, 35]. Есть данные о связи дефицита IL-10 с замершей беременностью, а также с преждевременным началом родового акта. ИЛ-10 играет важную роль в поддержании нормального течения беременности. Снижение его уровня приводит к неконтролируемому воспалению, которое, в свою очередь, может вызвать ряд осложнений [34], тяжесть которых зависит от концентрации ИЛ-10, срока беременности и других системных и локальных факторов. ИЛ-10, подавляя синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α) и простагландинов, способствует сохранению беременности [36].

Высокий уровень цитотоксических клеток, натуральных киллеров, клеток, меченных к апоптозу, в периферической венозной крови и в эндометрии у женщин коррелирует с ранними потерями беременности [4, 5, 37]. Есть единичные сведения, что увеличение концентрации ЦИК выявлено при невынашивании беременности [38, 39]. Формирование иммунных комплексов происходит в норме и является мощным механизмом гомеостаза, основанным не только на связывании антигена с антителом, но и на последующем взаимодействии Fc-фрагментов антител со специфическими Fc-рецепторами на клетках иммунной системы. Результатом этих реакций является адгезия комплексов к нейтрофилам, макрофагам, эритроцитам, тромбоцитам и другим клеткам, а также эффекты хемотаксиса для подвижных фагоцитов, лимфоцитов и лизис клеток.

Воспалительная реакция и репаративные процессы тканей в значительной степени регулируются цитокинами, продуцируемыми макрофагами, нейтрофилами и моноцитами [40, 41]. Изменения в цитокиновом статусе при высоком уровне воспалительной реакции сопровождаются изменениями функциональной активности лимфоцитов, характеризующейся усилением продукции цитокинов [42]. Когда их концентрация в крови человека длительное время находится на уровне, превышающем физиологические значения, цитокины становятся медиаторами развития патологических состояний. Дерегуляция синтеза цитокинов способна индуцировать повреждение тканей и развитие патологий в различных органах и системах. Данный механизм лежит в основе цитокиновой теории патогенеза заболеваний и концепции цитокин-опосредованных заболеваний. [43]. В развитии большинства заболеваний, связанных с нарушениями иммунитета, важную роль играют цитокины, которые выступают в качестве медиаторов этих нарушений. При беременности цитокины могут вызывать патологические изменения, в том числе дезорганизацию соединительной ткани. Этот процесс опосредован активацией матриксных металлопротеиназ, которые, в свою очередь, разрушают коллаген и эластин в межклеточном матриксе шейки матки, приводя к ее укорочению в поздние сроки [44–46].

Полученные нами данные о цитокиновой регуляции у пациенток с невынашиванием беременности, проживающих на территориях Европейского Севера и Арктики РФ, согласуются с исследованиями, проведенными на Западном Урале и Дальнем Востоке, в отношении концентрации IL-10 [47, 48]. Так, у женщин с репродуктивной патологией, проживающих на Западном Урале (г. Пермь), установлено снижение содержания IL-10 (в 5,9 раза) и IL-6 (в 3,6 раза) [47]. Показано снижение уровня IL-10 и увеличение концентрации IL-1β, отношения TNF-α/IL-10 в сыворотке крови беременных с самопроизвольным выкидышем, жительниц Дальнего Востока (г. Благовещенск), что свидетельствует об активации провоспалительных цитокинов и является одним из механизмов ранних потерь беременности [48]. Результаты исследований F.Y. Azizieh et al. указывают на то, что IL-10 является важным иммунологическим маркером беременности: возрастание его концентрации коррелирует с благоприятным исходом беременности, в то время как уменьшение – с патологическими состояниями, включая самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсию и внутриутробную задержку роста [49].

Противоположные данные получены при обследовании женщин, проживающих в Центральной России и Восточной Сибири. Так, не выявлено статистически значимых различий в концентрации IL-10 у беременных женщин из средней полосы Центральной России (г. Иваново) с угрозой раннего выкидыша и лиц контрольной группы, уровень IL-10 не был связан с исходом беременности. По сравнению с практически здоровыми женщинами, у пациенток с самопроизвольным выкидышем или неразвивающейся беременностью наблюдалось существенное снижение концентраций TNF-α, IL-1β и IL-1RA [50]. У женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, проживающих в Восточной Сибири (г. Иркутск), по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение уровней IL-1β, INF-γ, IL-6, IL-8, IL-10, IL-4 [51].

В работе K. Romanowska-Próchnicka et al. показано, что концентрации INF-γ, TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 и TGF-β1 у женщин с невынашиванием беременности в первом триместре и женщин с нормально протекающей беременностью не различаются [52]. Q. Wang et al. установили, что уровни IL-6, IL-2, IL-10 в группе женщин с благоприятным исходом беременности и рождением здоровых детей были значительно выше, чем в группе с репродуктивными потерями [53].

Заключение

У практически здоровых женщин, проживающих на Европейском Севере и Арктике РФ, выявлены повышенные концентрации в крови провоспалительных цитокинов IL-1β (в 29,21 и 59,46 %), IL-6 (в 2,22 и 15,73 %), IFN-γ (в 1,11 и 67,42 %) и противовоспалительного IL-10 (в 22,52 и 12,34 % случаев соответственно). Установлены отличительные особенности увеличения содержания цитокинов в регуляции иммунного гомеостаза у практически здоровых женщин репродуктивного возраста, проживающих в условиях Севера и Арктики. Повышенные концентрации IL-1β ассоциированы со снижением уровня циркулирующих лейкоцитов, преимущественно зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину, к IL-2, несущих молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и клеток, меченных к апоптозу, на фоне возрастания уровней ЦИК. Увеличение концентрации IFN-γ связано с подавлением процессов пролиферации и апоптоза, а уровня IL-6 – с активацией клеточно-опосредованной цитотоксичности и адгезивной способности клетки. Повышение содержания естественного ингибитора иммунной реакции IL-10 ассоциировано с уменьшением количества клеток лейкоцитарного ряда, дифференцированных, активированных лимфоцитов и клеток, меченных к гибели.

У 85 % женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки зарегистрированы низкие концентрации IL-10. Дефицит IL-10 негативно влияет на способность вынашивания плода при беременности из-за повышения цитотоксичности, активности NK-лимфоцитов, а также клеток, программируемых к гибели, усиления продукции реагинов на фоне повышенной токсичности концентраций ЦИК.

Список литературы

1. Добродеева Л.К. Общие механизмы адаптации человека в условиях Арктики. *II Лаверовские чтения. Арктика: актуальные проблемы и вызовы:* сб. тр. конф., Архангельск, 13–17 ноября 2023 г. Архангельск, 2023. С. 793–797.

2. Филиппова О.Е., Стирманова А.Ю., Шашкова Е.Ю., Арасланова Л.И. Активизация иммунного ответа у жителей Крайнего Севера. *Вестн. Урал. мед. акад. науки*. 2012;(4):232.

3. Wang J., Yin T., Liu S. Dysregulation of immune response in PCOS organ system. *Front. Immunol*. 2023;14:1169232. doi: 10.3389/fimmu.2023.1169232

4. de Mendonca Vieira R., Meagher A., Crespo A.C., Kshirsagar S.K., Iyer V., Norwitz E.R., Strominger J.L., Tilburgs T. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses. *J. Immunol*. 2020;204(12):3149–3159. doi: 10.4049/jimmunol.1901435

5. Du M., Wang W., Huang L., Guan X., Lin W., Yao J., Li L. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2022;35(6):1–8. doi:10.1080/14767058.2020.1740675

6. Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности. *Акушерство и гинекол*. 2006;(2):11–15.

7. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. Т. 2. Екатеринбург, 2002. 556 с.

8. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе «мать–плацента–плод» при физиологическом и патологическом течении беременности. *Здоровье жещины*. 2013;(1):126–129.

9. Колесникова Н.В. Цитокиновый статус беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью (обзор литературы). *Рос. иммунол. ж.* 2010;(4):343–351.

10. Проходная В.А., Сурменева С.О., Чибичян Е.Х., Косых А.Ю. Цитокиновый профиль ротовой и десневой жидкости у беременных женщин. *Рос. стоматол. ж.* 2017;21(4):194–197. doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-194-197

11. Дятлова Л.И., Ермолаева Е.И., Глухова Т.Н. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Инновац. наука*. 2015;(11-3):218–221.

12. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акиньшина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 304 с.

13. Пономаренко К.Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной

системе. *Ж. акушерства и жен. болезней*. 2017;66(4):90–97. doi: 10.17816/JOWD66490-97

14. Жалолова Г.С., Шукуров Ф.И., Жўраева А.Ж., Юлдашева М.А., Абдиева М.О. Роль цитокинов в патогенезе нарушений имплантации женщин с бесплодием, связанных с дисфункцией эндометрия. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024;(4):224–237. doi: 10.5281/zenodo.14551953

15. Selvaraj R.J., Sbarra A.J., Thomas G.B., Cetrulo C.L., Mitchell G.W. A microtechnique for studying chemiluminescence response of phagocytes using whole blood and its application to the evaluation of phagocytes in pregnancy. *J. Reticuloendothel. Soc.* 1982;31(1):3–16.

16. Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области: информационные материалы. Ред. Л.К. Добродеева. Архангельск: СГМУ, 2005. 52 с.

17. Зинина Е.П., Царенко С.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И., Бабаянц А.В., Аврамов А.А. Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при бактериальной пневмонии. Обзор литературы. *Вестн. интенсив. терапии*. 2021;(1):77–89. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

18. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. Чита, 2002. 155–181.

19. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 177–202.

20. Шаповалов К.Г., Томина Е.А., Михайличенко М.И., Сизоненко В.А., Иванов Ю.А. Содержание цитокинов в крови больных при местной холодовой травме. *Мед. иммунол.* 2008;10(1):89–92.

21. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol*. 2019;247(5):672–685. doi: 10.1002/path.5221

22. Скуинь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать–плацента–плод». *Новости прикладной иммунологии и аллергологии*. 2003;(7):1–4.

23. Das S.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation. *Reproduction.* 2009;137(6):889–899. doi: 10.1530/REP-08-0539

24. Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(4-5):357–368. doi: 10.1016/s1359-6101(02)00027-8

25. Teoh C., Tan S., Tran T. Integrins as therapeutic targets for respiratory diseases. *Curr. Mol. Med.* 2015;15(8):714–734. doi: 10.2174/1566524015666150921105339

26. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.

27. Cazzola M., Matera M.G., Pezzuto G. Inflammation – a new therapeutic target in pneumonia. *Respiration*. 2005;72(2):117– 126. doi: 10.1159/000084039

28. Chiu C., Openshaw P.J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat. Immunol.* 2015;16(1):18–26. doi: 10.1038/ni.3056

29. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell. Microbiol.* 2012;14(4):460–466. doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x

30. Обухова О.О., Трунов А.Н., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Цитокины и местное хроническое воспаление в формировании бесплодия у женщин фертильного возраста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(6):77–83. doi: 10.15372/SSMJ20190610

31. Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности. *Рос. иммунол. журн*. 2015;(2):194–200.

32. Zheng Z., Huang G., Gao T., Huang T., Zou M., Zou Y., Duan S. Epigenetic changes associated with interleukin-10. *Front. Immunol*. 2020;11:1105. doi: 10.3389/fimmu.2020.01105

33. Система цитокинов: Теоретические и клинические аспекты. Ред. В.А. Козлов, С.В. Сенников. Новосибирск: Наука, 2004. 140 с.

34. Сашнина Л.Ю., Шахов А.Г., Владимирова Ю.Ю., Никоненко Г.В. Роль цитокинов в обеспечении физиологического течения беременности. *Ветеринарный фармакологический вестник.* 2022;(3):144–161. doi: 10.17238/issn2541-8203.2022.3.144

35. Вихриев Б.С., Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р. Местные поражения холодом. Л.: Медицина, 1991. 192 с.

36. Замятина С.В., Ельчанинова С.А., Раевских В.М., Дударева Ю.А., Раченкова Т.В. Цитокины при нормальном течении беременности и невынашивании. *Пробл. репродукции.* 2024;30(1):72–81. doi: 10.17116/repro20243001172

37. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы). *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2015;(4):124–136.

38. Илизарова Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии: автореф. дис. … докт. мед. наук. Новосибирск, 2009.

39. Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г. Нарушение врожденного иммунитета и выраженности иммунокомплексных реакций у беременных с

невынашиванием на фоне экстрагенитальной патологии. *Пробл. репродукции.* 2021;(1):30–35. doi: 10.37800/RM2021-1-3

40. Duron J.J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Dis*. 2007;9(2):14–24. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01343.x

41. Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M., Richmond M., Kudesia G., Li T.C., Ledger W.L. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum. Reprod*. 2002;17(1):69–75. doi: 10.1093/humrep/17.1.69

42. Азизова М.Э. Клетки иммунной системы как биомаркеры в диагностике аденомиоза. *Репродукт. здоровье. Восточная Европа*. 2024;(4):548–466. doi: 10.34883/PI.2024.14.4.003

43. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007;117(2):289–296. doi: 10.1172/JCI30555

44. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-Inflammatory cytokines. *Chest.* 2000;117(4):1162–1171. doi: 10.1378/chest.117.4.1162

45. Xia H., Peng J., Sun Q., Yang Y., Liu M. Effects of IL-1 beta on RT1-A/RT1-DM at the maternal-fetal interface during pregnancy in rats. *Front. Biosci.* 2006;11:2868–2875. doi: 10.2741/2015

46. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., Omu A., Gupta M., Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod.* 2000;15(3):713–718. doi: 10.1093/humrep/15.3.713

47. Казакова О.А., Долгих О.В. Особенности цитокинового профиля женщин с репродуктивными нарушениями в условиях избыточной контаминации биосред гидроксибензолом. *Мед. иммунол.* 2021;23(1):173–178. doi: 10.15789/1563-0625-CPF-2054

48. Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А., Петрова К.К. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе. *Acta Biomed. Sci.* 2020;5(4):8–13. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

49. Azizieh F.Y., Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2017;44(2):252–258. doi: 10.12891/ceog3456.2017

50. Фарзалиева А.В., Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю., Крошкина Н.В. Сывороточное содержание про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с угрожающим ранним выкидышем в зависимости от исхода беременности. *Женское здоровье и репродукция.* 2022;(2):42–55.

51. Данусевич И.Н., Лазарева Л.М., Немченко У.М. Характеристика основных звеньев иммунитета и цитокинов эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями. *Якут. мед. ж.* 2022;(1):79–83. doi: 10.1234/YMJ.2022.77.20

52. Romanowska-Próchnicka K., Felis-Giemza A., Olesińska M., Wojdasiewicz P., Paradowska-Gorycka A., Szukiewicz D. The role of TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(6):2922. doi: 10.3390/ijms22062922

53. Wang Q., Zhang J., Wang F. A study of the predictive value of treg and Th1/Th2 cytokines on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss. *Altern. Ther. Health. Med.* 2023;29(7):400–403.

References

1. Dobrodeeva L.K. General mechanisms for human adaptation in the conditions of the Arctic. *II Laverovsky readings of the Arctic: Actual problems and challenges Sat. scientific:* proc. conf., Arkhangelsk, November 13–17, 2023. Arkhangelsk, 2023. P. 793–797. [In Russian].

2. Filippova O.E., Stirmanova A.Yu., Shashkova E.Yu., Araslanova L.I. Activation of the immune response in the inhabitants of the Far North. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science.* 2012;(4):232. [In Russian].

3. Wang J., Yin T., Liu S. Dysregulation of immune response in PCOS organ system. *Front. Immunol*. 2023;14:1169232. doi: 10.3389/fimmu.2023.1169232

4. de Mendonca Vieira R., Meagher A., Crespo A.C., Kshirsagar S.K., Iyer V., Norwitz E.R., Strominger J.L., Tilburgs T. Human term pregnancy decidual NK cells generate distinct cytotoxic responses. *J. Immunol*. 2020;204(12):3149–3159. doi: 10.4049/jimmunol.1901435

5. Du M., Wang W., Huang L., Guan X., Lin W., Yao J., Li L. Natural killer cells in the pathogenesis of preeclampsia: a double-edged sword. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2022;35(6):1–8. doi:10.1080/14767058.2020.1740675

6. Khonina N.A., Pasman N.M., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Features of cytokine production in case of a physiological and complicated pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2006;(2):11–15. [In Russian].

7. Shirshev S.V. Mechanisms of immunoendocrine control of reproductive processes. V. 2. Ekaterinburg, 2002. 556 p. [In Russian].

8. Veropotvelyan P. N., Veropotvelyan N.P., Guzhevskaya I.V. Cytokines in the mother-placenta-fetus system in a physiological and pathological course of pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny = Women's Health.* 2013;(1):126–129. [In Russian].

9. Kolesnikova N.V. Cytokine status of pregnant women with chronic fetoplacental insufficiency (literature review). *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2010;(4):343–351. [In Russian].

10. Prokhodnaya V.A., Surmeneva S.O., Chibichyan E.Kh., Kosykh A.Yu. Citokine profile of salivary and gingival fluid in pregnant women. *Rossijskiy stomatologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Dentistry.* 2017*;*21(4):194–197. [In Russian]. doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-4-194-197

11. Dyatlova L.I., Ermolaeva E.I., Glukhova T.N. The value of changes in the cytokine profile in the pathogenesis of premature rupture of the fetal shells with premature pregnancy. *Innovatsionnaya nauka = Innovative science*. 2015;(11-3):218–221. [In Russian].

12. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Hizroeva D.Kh., Akinshina S.V. Thrombotic microangiopathies in obstetric practice. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 304 p. [In Russian].

13. Ponomarenko K.Yu. Endometrial receptivity in women with disoders in reproductive system. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):90–97. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD66490-97

14. Jalolova G.S., Shukurov F.I., Jo'raeva A.J., Yuldasheva M.A., Abdieva M.O. The role of cytokines in pathogenesis of implantation of women with infertility associated with dysfunction of the endometrium.. *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. 2024;(4):224–237. [In Russian]. doi: 10.5281/zenodo.14551953

15. Selvaraj R.J., Sbarra A.J., Thomas G.B., Cetrulo C.L., Mitchell G.W. A microtechnique for studying chemiluminescence response of phagocytes using whole blood and its application to the evaluation of phagocytes in pregnancy. *J. Reticuloendothel. Soc.* 1982;31(1):3–16.

16. The limits of physiological fluctuations in the peripheral blood of metabolites, hormones, lymphocytes, cytokines and immunoglobulins in residents of the Arkhangelsk region: information materials. Ed. L.K. Dobrodeeva. Arkhangelsk: NSMU, 2005. 52 p. [In Russian].

17. Zinina E.P., Tsarenko S.V., Logunov D.Yu., Tukhvatulin A.I., Babayants A.V., Avramov A.A. The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bacterial pneumonia. Review of literature. *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Care*. 2021;(1):77–89. [In Russian]. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-77-89

18. Kuznik B.I. Physiology and pathology of the blood system. Chita, 2002. 155–181. [In Russian].

19. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. Immunology. Moscow: Meditsina, 2000. 177–202. [In Russian].

20. Shapovalov K.G., Tomina E.A., Mikhaylichenko M.I., Sizonenko V.A., Ivanov Yu.A. Contents of cytokines in blood of the patients with local frostbites. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2008;10(1):89–92. [In Russian].

21. Potey P.M., Rossi A.G., Lucas C.D., Dorward D.A. Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *J. Pathol*. 2019;247(5):672–685. doi: 10.1002/path.5221

22. Skuin L.M. Immunological relationships in the Mother-Placent-Stead system. *Novosti prikladnoy immunologii i allergologii = News of Applied Immunology and Allergology*. 2003;(7):1–4. [In Russian].

23. Das S.K. Cell cycle regulatory control for uterine stromal cell decidualization in implantation. *Reproduction.* 2009;137(6):889–899. doi: 10.1530/REP-08-0539

24. Ishihara K., Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13(4-5):357–368. doi: 10.1016/s1359-6101(02)00027-8

25. Teoh C., Tan S., Tran T. Integrins as therapeutic targets for respiratory diseases. *Curr. Mol. Med.* 2015;15(8):714–734. doi: 10.2174/1566524015666150921105339

26. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. The cytokines. Saint-Petersburg: Foliant, 2008. 552 p. [In Russian].

27. Cazzola M., Matera M.G., Pezzuto G. Inflammation – A new therapeutic target in pneumonia. *Respiration*. 2005;72(2):117– 126. doi: 10.1159/000084039

28. Chiu C., Openshaw P.J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs. *Nat. Immunol.* 2015;16(1):18–26. doi: 10.1038/ni.3056

29. Koppe U., Suttorp N., Opitz B. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system. *Cell. Microbiol.* 2012;14(4):460–466. doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01746.x

30. Obukhova O.O., Trunov A.N., Gorbenko O.M., Shvauk A.P. Tsitokins and local chronic inflammation in the formation of infertility in women of fertile age. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(6):77–83. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190610

31. Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Svitich O.A., Malushenko S.V. Immunogenetic aspects of miscarriage. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2015;(2):194–200. [In Russian].

32. Zheng Z., Huang G., Gao T., Huang T., Zou M., Zou Y., Duan S. Epigenetic changes associated with interleukin-10. *Front. Immunol*. 2020;11:1105. doi: 10.3389/fimmu.2020.01105

33. Cytokine system: theoretical and clinical aspects. Ed. V.A. Kozlov, S.V. Sennikov. Novosibirsk: Science, 2004. 140 p. [In Russian].

34. Sashnina L.Yu., Shakhov A.G., Vladimirova Yu.Yu., Nikonenko G.V. Role of cytokines in a physiological course of pregnancy. *Veterinarnyy farmakologicheskiy vestnik = Veterinary Pharmacological Bulletin*. 2022;(3):144–161. [In Russian]. doi: 10.17238/issn2541-8203.2022.3.144

35. Vikhriev B.S., Kichemasov S.Kh., Skvortsov Yu.R. Local lesions by cold. Leningrad: Meditsina, 1991. 192 p. [In Russian].

36. Zamyatina S.V., Elchaninova S.A., Raevskikh V.M., Dudareva Yu.A., Rachenkova T.V. Cytokines in normal pregnancy and miscarriage. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction.* 2024;30(1):72–81. [In Russian]. doi: 10.17116/repro20243001172

37. Kozyreva E.V., Davidyan L.Yu. Immunohistochemical features of chronic endometritis in case of infertility and miscarriage (review of literature). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2015;(4):124–136. [In Russian].

38. Ilizarova N.A. The usual miscarriage of pregnancy: pathomorphological analysis of the endometrium, clinical features and justification of the therapy strategy: abstract of thesis … doct. med. sciences. Novosibirsk, 2009. [In Russian].

39. Loskutova I.V., Bichevskaya R.G. Violation of congenital immunity and the severity of immunocomplex reactions in pregnant women with miscarriage against the background of extragenital pathology. *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;(1):30–35. [In Russian]. doi: 10.37800/RM2021-1-3

40. Duron J.J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. *Colorectal Dis*. 2007;9(2):14–24. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01343.x

41. Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M., Richmond M., Kudesia G., Li T.C., Ledger W.L. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum. Reprod*. 2002;17(1):69–75. doi: 10.1093/humrep/17.1.69

42. Azizova M.E. The cells of the immune system as biomarkers in the diagnosis of adenomyosis. *Reproduktivnoye zdorov'ye. Vostochnaja Evropa = Reproductive Health. East Europe*. 2024;(4):548–466. [In Russian]. doi: 10.34883/PI.2024.14.4.003

43. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J. Clin. Invest.* 2007;117(2):289–296. doi: 10.1172/JCI30555

44. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-Inflammatory cytokines. *Chest.* 2000;117(4):1162–1171. doi: 10.1378/chest.117.4.1162

45. Xia H., Peng J., Sun Q., Yang Y., Liu M. Effects of IL-1 beta on RT1-A/RT1-DM at thematernal-fetal interface during pregnancy in rats. *Front. Biosci.* 2006;11:2868–2875. doi: 10.2741/2015

46. Raghupathy R., Makhseed M., Azizieh F., Omu A., Gupta M., Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum. Reprod.* 2000;15(3):713–718. doi: 10.1093/humrep/15.3.713

47. Kazakova O.A., Dolgikh O.V. Cytokine profile features in women with reproductive disorders exposed to excessive environmental contamination with hydroxybenzene. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2021;23(1):173–178. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-CPF-2054

48. Zhukovets I.V., Leshchenko O.Ya., Andrievskaya I.A., Petrova K.K. The role of cytokines in the development of early pregnancy loss in women with a history of metabolic disorders. *Acta biomedica scientifica.* 2020;5(4):8–13. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

49. Azizieh F.Y., Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2017;44(2):252–258. doi: 10.12891/ceog3456.2017

50. Farzalieva A.V., Sotnikova N.Yu., Borzova N.Yu., Kroshkina N.V. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with threatening early miscarriage, depending on the outcome of pregnancy. *Zhenskoe zdorov'e i reproduktsiya = Women's Health and Reproduction.* 2022;(2):42–55.

51. Danusevich I.N., Lazareva L.M., Nemchenko U.M. Characteristics of the main links of immunity and endometrial cytokines in women with reproductive disorders. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2022;(1):79–83. [In Russian]. doi: 10.1234/YMJ.2022.77.20

52. Romanowska-Próchnicka K., Felis-Giemza A., Olesińska M., Wojdasiewicz P., Paradowska-Gorycka A., Szukiewicz D. The role of TNF-alpha and anti-TNF-alpha agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(6):2922. doi: 10.3390/ijms22062922

53. Wang Q., Zhang J., Wang F. A study of the predictive value of treg and Th1/Th2 cytokines on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss. *Altern. Ther. Health. Med.* 2023;29(7):400–403.

Сведения об авторах:

Губкина Любовь Васильевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-3026-9540, e-mail: wasillisa@list.ru
Самодова Анна Васильевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9835-8083, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Information about the authors:

Lyubov V. Gubkina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-3026-9540, e-mail: wasillisa@list.ru
Anna V. Samodova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9835-8083, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.05.2025
После доработки 17.06.2025
Принята к публикации 18.09.2025

Received 23.05.2025
Revision received 17.06.2025
Accepted 18.09.2025

УДК 616.379-008.64: 616-08-039.33 DOI: 10.18699/SSMJ20250523
Оригинальное исследование / Research article

Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных режимах инсулинотерапии

В.В. Климонтов[1, 2], С.А. Яковлева[1, 2], Ю.Ф. Семёнова[1], Е.А. Королева[1], Д.М. Булумбаева[1], К.Р. Мавлянова[1]

[1] НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

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

Резюме

Инсулин применяется в лечении существенной части пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, при этом многие больные не достигают целевых значений гликемического контроля. Цель исследования – оценить достижимость целевых параметров времени в диапазонах и вариабельности уровня глюкозы (ВГ) у госпитализированных больных СД 2 типа на фоне коррекции инсулинотерапии под контролем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) и определить факторы, влияющие на эти параметры. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное одноцентровое исследование в реальной клинической практике. Пациенты были разделены на три группы: 1) терапия базальным инсулином (БИ); 2) терапия фиксированными комбинациями инсулина (ФКИ); 3) базис-болюсная инсулинотерапия (ББИТ) в режиме ежедневных многократных инъекций. Время в целевом диапазоне (TIR), время в диапазоне выше и ниже целевого (TAR L-1, TAR L-2, TBR L-1, TBR L-2), коэффициент вариабельности (CV), средняя амплитуда колебаний уровня глюкозы (MAGE), индекс лабильности (LI), скорость изменения уровня глюкозы (MAG) рассчитаны на основе записей НМГ. **Результаты.** В исследование включен 371 пациент, в том числе 167 – на БИ, 40 – на ФКИ, 164 – на ББИТ. Средний уровень глюкозы, TIR, TBR и TAR L-1 не различались в трех группах. Значения TAR L-2 и индексы ВГ (CV, MAGE, LI) были выше у пациентов на ББИТ, чем у лиц на БИ. Больные на ФКИ не показали значимых отличий от других групп. В многофакторном регрессионном анализе уровень С-пептида оказался независимым предиктором CV, MAGE и LI; индекс массы тела был ассоциирован с MAG и LI. **Заключение.** Коррекция инсулинотерапии под контролем НМГ позволяет достичь целевых значений гликемического контроля у большинства пациентов с СД 2 типа. Больные на ББИТ имеют более высокую ВГ, чем пациенты на БИ, при сходных значениях времени в диапазонах. Параметры ВГ у больных СД 2 типа на инсулинотерапии обратно ассоциированы с эндогенной секрецией инсулина (уровнем С-пептида).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, непрерывный мониторинг глюкозы, время в целевом диапазоне, вариабельность гликемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств госзадания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

Автор для переписки. Климонтов В.В., e-mail: klimontov@mail.ru

Для цитирования. Климонтов В.В., Яковлева С.А., Семёнова Ю.Ф., Королева Е.А., Булумбаева Д.М., Мавлянова К.Р. Время в гликемических диапазонах и вариабельность уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на разных режимах инсулинотерапии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):259–267. doi: 10.18699/SSMJ20250523

Time in ranges and glucose variability in patients with type 2 diabetes on different regimens of insulin therapy

V.V. Klimontov[1, 2], S.A. Yakovleva[1, 2], Yu.F. Semenova[1], E.A. Koroleva[1], D.M. Bulumbaeva[1], K.R. Mavlyanova[1]

[1] *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Arbuzova st., 6*

[2] *Novosibirsk State University 630090, Novosibirsk, Pirogova st., 2*

Abstract

Insulin is used in the treatment of a significant proportion of patients with type 2 diabetes (T2D), while many patients do not achieve glycemic control targets. Aim of the study was to assess the achievability of target parameters of time in ranges and glucose variability (GV) in hospitalized patients with T2D during insulin therapy adjustment under the control of continuous glucose monitoring (CGM) and to determine factors influencing these parameters. **Material and methods.** A retrospective comparative single-center study was conducted in real world settings. Patients were divided into 3 groups: 1) basal insulin (BI) therapy; 2) pre-mixed insulin (PMI) therapy; 3) basal-bolus insulin therapy (BBIT) in the mode of multiple daily injections. Time in the target range (TIR), time in the range above and below the target (TAR L-1, TAR L-2, TBR-L1, TBR L-2), coefficient of variability (CV), mean amplitude of glucose excursions (MAGE), lability index (LI), and mean absolute glucose rate of change (MAG) were derived from CGM recordings. **Results.** The study recruited 371 patients (167 were on BI, 40 on PMI, and 164 on BBIT). The mean glucose level, TIR, TBR, and TAR L-1 did not differ between three groups. TAR L-2 values and GV indices (CV, MAGE, LI) were higher in patients on BBIT than in those on BI. Patients on PMI did not show significant differences from other groups. In multivariate regression analysis, C-peptide level turned out to be an independent predictor of CV, MAGE, and LI; body mass index was associated with MAG and LI. **Conclusions.** Correction of insulin therapy under the CGM control allows achieving target glucose values in most patients with T2D. Patients on BBIT have higher GV than those on BI at similar TIR. The GV parameters in patients with T2D on insulin therapy are inversely associated with endogenous insulin secretion (C-peptide level).

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin therapy, continuous glucose monitoring, time in range, glucose variability.

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

Financing. The study was carried out using funds from a state assignment of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS.

Correspondence author. Klimontov V.V., e-mail: klimontov@mail.ru

Citation. Klimontov V.V., Yakovleva S.A., Semenova Yu.F., Koroleva E.A., Bulumbaeva D.M., Mavlyanova K.R. Time in ranges and glucose variability in patients with type 2 diabetes on different regimens of insulin therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):259–267. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250523

Введение

Инсулинотерапия остается ключевым компонентом лечения многих пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [1]. Вместе с тем в реальной клинической практике лишь около четверти больных с СД 2 типа достигают целевых значений контроля гликемии на фоне лечения инсулином [2]. Вероятность достижения оптимальных значений гликемии уменьшают отсроченное начало инсулинотерапии с высоким исходным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и выраженной гипогликемией, недостаточная титрация дозы или передозировка инсулина, низкая приверженность лечению (пропуски инъекций, неправильный выбор дозы, временное или постоянное прекращение введения инсулина), нарушения техники инъекций, инсулиновые липогипертрофии [3]. Кроме того, на эффективность инсулинотерапии могут влиять патофизиологические особенности заболевания, такие как выраженность дисфункции бета-клеток и резистентности к инсулину [4, 5].

Выбор оптимального режима инсулинотерапии и дозы инсулина у пациента с СД 2 типа представляет собой нетривиальную задачу. В последние годы для подбора инсулинотерапии при данной форме заболевания все чаще применяется непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ). Последний не только позволяет всесторонне оценить качество контроля гликемии, но и является эффективным инструментом в управлении СД. В настоящее время в клиническую практику вошли цифровые стандарты оценки данных НМГ, которые включают анализ времени в гликемических диапазонах (целевом, выше целевого и ниже целевого) и анализ вариабельности уровня

глюкозы (ВГ) [6]. На основе данных стандартов разрабатываются подходы к алгоритмической коррекции уровня глюкозы у пациентов с СД [7]. Однако вопрос о влиянии разных режимов инсулинотерапии на параметры НМГ у больных СД 2 типа недостаточно изучен.

Цель исследования – оценить достижимость целевых параметров времени в диапазонах и ВГ у госпитализированных пациентов с СД 2 типа на фоне коррекции инсулинотерапии под контролем НМГ и определить факторы, влияющие на эти параметры.

Материал и методы

Проведено ретроспективное сравнительное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики. В исследование включали пациентов, получавших плановую специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь в условиях эндокринологического отделения клиники НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН в 2019–2024 гг.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; диагноз СД 2 типа; терапия базальным инсулином (БИ), фиксированными комбинациями инсулина (ФКИ) или базис-болюсная инсулинотерапия (ББИТ), в сочетании или без сочетания с другими сахароснижающими препаратами. Критерии исключения: беременность, острая метаболическая декомпенсация (кетоацидоз, гиперосмолярный гипергликемический синдром, лактат-ацидоз), терминальная стадия хронической болезни почек, острые инфекции, интоксикации, оперативные вмешательства в момент исследования. В зависимости режима инсулинотерапии, пациенты были разделены на три группы: 1) терапия БИ; 2) терапия ФКИ; 3) ББИТ в режиме ежедневных многократных инъекций.

Пациентам проведено клиническое обследование в соответствии с актуальной версией «Алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным СД» [8]. Уровень HbA1c определяли на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США). Для оценки эндогенной секреции инсулина измеряли содержание С-пептида в сыворотке крови, взятой натощак, методом хемилюминесцентного твердофазного анализа на иммунологическом анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthineers, ФРГ). Чувствительность к инсулину определяли на основе расчетной скорости утилизации глюкозы (рСУГ) [9].

Суточную динамику глюкозы оценивали по данным НМГ, который выполняли с помощью систем MiniMed Paradigm Real-Time MMT-722 и MiniMed 720G MMT (Medtronic, США), калибруемых 4 раза в сутки на основании данных глюкометров One Touch Verio (LifeScan, США). Средняя длительность НМГ составила 5 дней. Анализировали следующие параметры НМГ: время в целевом диапазоне (TIR: Time In Range, 3,9–10 ммоль/л), время в диапазоне больше целевого (TAR: Time Above Range) в двух диапазонах (TAR L-1 10–13,9 ммоль/л; TAR L-2 >13,9 ммоль/л), время в диапазоне меньше целевого (TBR: Time Below Range) в двух диапазонах (TBR L-1 3,0–3,9 ммоль/л; TBR L-2 <3,0 ммоль/л) [6]. Рассчитывали следующие параметры ВГ: коэффициент вариабельности (CV: Coefficient of Variation), средняя амплитуда колебаний уровня глюкозы (MAGE: Mean Amplitude of Glycemic Excursions), индекс лабильности (LI: Lability Index), скорость изменения гликемии (MAG: Mean Absolute Glucose rate of change). В ряду данных параметров CV является мерой дисперсии значений глюкозы, MAGE отражает амплитуду колебаний, LI и MAG – скорость изменений уровня глюкозы [7]. Для расчета параметров времени в диапазонах и ВГ использовали программу экспертного анализа данных НМГ CGMEX (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872 от 16.04.2021).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8 (Insight Partners, США). Распределение признаков проверено с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Большинство анализируемых признаков не соответствовало закону нормального распределения. Количественные данные были выражены в виде медианы, 25 и 75 процентилей (Me [25 %; 75 %]). Межгрупповые различия по количественному признаку оценивали с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена и многофакторного регрессионного анализа. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол № 172 от 28.04.2022). Все участники предоставили информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В исследование включен 371 пациент. Терапию БИ получали 167 человек (группа 1), ФКИ – 40 (группа 2), ББИТ – 164 (группа 3). Группы боль-

ных не различались между собой по возрасту, длительности заболевания, индексу массы тела (ИМТ), отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), показателям липидного обмена и рСУГ (табл. 1). Длительность инсулинотерапии, суточная доза инсулина и уровень HbA1c были выше, а расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и уровень С-пептида – ниже у больных на ББИТ. Распространенность артериальной гипертензии, хронической болезни почек, нейропатии, макроангиопатии нижних конечностей, синдрома диабетической стопы, ишемической болезни сердца не различалась между группами.

Пациенты группы 1 получали инсулин NPH (n = 24) или аналоги инсулина: гларгин 100 ЕД/мл (n = 31), гларгин 300 ЕД/мл (n = 19), детемир (n = 12), деглудек (n = 2). У 79 больных применялась фиксированная комбинация гларгина 100 ЕД/мл и агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) ликсисенатида. В группе 2 использовали фиксированные комбинации инсулинов: инсулин NPH и инсулин короткого действия (n = 15), инсулин NPH и лизпро (n = 5), инсулин NPH и аспарт (n = 15), деглудек и аспарт (n = 5). Больные группы 3 получали инсулин NPH (n = 23), гларгин 100 ЕД/мл (n = 30), гларгин 300 ЕД/мл (n = 87), детемир (n = 18), или

Таблица 1. *Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД 2 типа на разных режимах инсулинотерапии*

Table 1. *Clinical and laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes on different regimens of insulin therapy*

Параметр	Группа пациентов			Значимость различий между группами		
	1 (БИ) n = 167	2 (ФКИ) n = 40	3 (ББИТ) n = 164	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Возраст, лет	66 [61; 72]	70 [63; 75]	68 [62; 72]	0,157	>0,999	0,399
Длительность СД, лет	18 [13; 23]	17 [13; 23]	19 [13; 24]	>0,999	>0,999	>0,999
Длительность инсулинотерапии, лет	6 [2; 10]	7 [5; 12,5]	11 [6; 16]	0,131	<0,0001	0,150
ИМТ, кг/м^2	33,6 [29,9; 37,5]	34,9 [32,3; 37,2]	32,5 [29,1; 36,6]	0,652	0,307	0,073
ОТ/ОБ	0,99 [0,93; 1,06]	0,97 [0,89; 1,04]	0,98 [0,92; 1,05]	>0,999	>0,999	>0,999
Суточная доза инсулина, ЕД	40 [25; 56]	54 [41; 63]	70 [50; 93]	0,014	<0,0001	0,009
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,4 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,7]	0,8 [0,6; 0,1]	0,008	<0,0001	0,002
Содержание HbA1c, %	8,3 [7,4; 9,5]	7,9 [7,5; 8,4]	8,9 [7,7; 10,0]	0,173	0,015	0,001
Содержание холестерина, ммоль/л	4,86 [3,81; 5,99]	4,56 [3,79; 5,37]	4,71 [4,09; 5,60]	>0,999	0,770	>0,999
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л	3,14 [2,36; 4,05]	2,82 [2,28; 3,70]	3,11 [2,57; 3,67]	>0,999	0,671	>0,999
Содержание холестерина ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,99; 1,37]	1,16 [1,05; 1,32]	1,16 [0,93; 1,33]	>0,999	>0,999	>0,999
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,94 [1,44; 2,66]	1,8 [1,32; 2,53]	1,89 [1,31; 2,67]	>0,999	>0,999	>0,999
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	69 [52; 80]	61 [49; 72]	62 [50; 76]	0,018	0,169	>0,999
рСУГ, мг/кг/мин	3,27 [2,23; 4,17]	3,03 [2,40; 4,21]	2,83 [1,92; 4,10]	>0,999	0,557	0,53
Содержание С-пептида, нг/мл	1,39 [0,84; 2,31]	1,22 [0,77; 2,53]	0,72 [0,26; 1,43]	>0,999	<0,0001	0,006

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

деглудек (n = 6), в комбинации с инсулином короткого действия (n = 92) или аналогами инсулина (аспарт, лизпро, глулизин, n = 72). Кроме инсулина, в группе 1 применялся метформин (n = 138), пиоглитазон (n = 11), препараты сульфонилмочевины (n = 25), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДДП-4, n = 15) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2, n = 108). В группах 2 и 3 терапия включала метформин (n = 31 и n = 108 соответственно), иНГЛТ-2 (n = 27 и n = 86). Кроме того, два пациента в группе 2 получали пиоглитазон.

По уровню глюкозы, TIR, TBR и TAR L-1 группы пациентов не различались (табл. 2). Значения TAR L-2 и индексы ВГ (CV, MAGE, LI) были больше у пациентов на ББИТ, чем у больных на БИ. В группе 1 значения MAGE были меньше у пациентов на комбинации гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатид, чем у больных на БИ в комбинации с другими сахароснижающими препаратами (2,29 [1,87; 2,90] и 2,74 [2,09; 3,36] ммоль/л соответственно, p = 0,03). По другим параметрам НМГ различия между группами не зафиксированы.

В ранговом корреляционном анализе установлена негативная связь ИМТ с MAGE (r = –0,184, p < 0,0001), CV (r = –0,248, p < 0,0001) и LI (r = –0,219, p < 0,0001). Отношение ОТ/ОБ отрицательно коррелировало с TBR L-1 (r = –0,173, p = 0,001) и CV (r = –0,132, p = 0,016). Уровень HbA1c демонстрировал положительные корреляции с TAR L-1 (r = 0,341, p < 0,0001), TAR L-2 (r = 0,365, p < 0,0001) и отрицательные – с TIR (r = –0,354, p < 0,0001). Уровень С-пептида отрицательно ассоциирован с CV (r = –0,402, p < 0,0001), LI (r = –0,315, p < 0,0001), MAGE (r = –0,336, p < 0,0001) и MAG (r = –0,245, p < 0,0001). Величина рСУГ показала положительную корреляцию с CV (r = 0,191, p < 0,0001).

Для определения факторов, влияющих на параметры ВГ, проведен многофакторный регрессионный анализ (табл. 3). В модели в качестве независимых переменных включали: возраст, ИМТ, длительность инсулинотерапии, суточную дозу инсулина, рСКФ, содержание HbA1c, С-пептида, ОТ/ОБ, рСУГ, в качестве зависимых – CV, MAGE, MAG и LI. Уровень С-пептида оказался независимым предиктором CV, MAGE, LI, в то время как ИМТ был ассоциирован с MAG и LI. Выявлено независимое влияние ИМТ на величину MAG и LI (см. табл. 3).

Таблица 2. *Параметры НМГ у пациентов с СД 2 типа на разных режимах инсулинотерапии*

Table 2. *Parameters of CGM in patients with type 2 diabetes on different insulin therapy regimen*

Параметр	Группа пациентов			Достоверность различий между группами		
	1 (БИ) n = 167	2 (ФКИ) n = 40	3 (ББИТ) n = 164	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Среднесуточный уровень глюкозы, ммоль/л	7,9 [6,9; 8,9]	7,8 [7,1; 9,0]	7,8 [7,1; 8,9]	0,071	0,594	0,875
TIR, %	83,8 [70,6; 94,3]	85,7 [70,4; 92,5]	84,6 [71; 92]	0,946	0,361	0,631
TAR L-1, %	13,5 [5,4; 27,8]	13,2 [7,2; 27,5]	15,1 [7,9; 25]	>0,999	>0,999	>0,999
TAR L-2, %	0,0 [0,0; 0,3]	0,0 [0,0; 0,5]	0,1 [0,0; 1,1]	>0,999	0,003	0,093
TBR L-1, %	0,0 [0,0; 0,2]	0,0 [0,0; 0,3]	0,0 [0,0; 0,3]	0,806	0,964	0,827
TBR L-2, %	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,795	0,482	0,469
CV, %	20,8 [18,3; 24,9]	23,1 [19,8; 25,8]	22,8 [19,5; 27,1]	0,413	0,034	>0,999
MAGE, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,7]	2,9 [2,4; 4,2]	3,1 [2,5; 4,1]	0,422	0,029	>0,999
MAG, ммоль/л/ч	1,4 [1,2; 1,7]	1,4 [1,2; 1,6]	1,5 [1,2; 1,8]	0,831	0,137	0,467
LI, (ммоль/л)^2/ч	1,3 [0,91; 1,9]	1,4 [1,1; 2,0]	1,6 [1,1; 2,3]	0,835	0,007	>0,999

Таблица 3. *Факторы, значимо ассоциированные с параметрами ВГ у больных СД 2 типа (многофакторный регрессионный анализ)*

Table 3. *Factors significantly associated with glucose variability parameters in patients with type 2 diabetes (multiple regression analysis)*

Параметр	Значимый предиктор	Параметры модели	
		R^2	p
CV	Содержание С-пептида (β = –0,685, p = 0,004)	0,200	< 0,0001
MAGE	Содержание С-пептида (β = –0,131, p = 0,001)	0,145	< 0,0001
MAG	ИМТ (β = –0,017, p = 0,049)	0,114	0,0013
LI	ИМТ (β = –0,056, p = 0,002) Содержание С-пептида (β = –0,115, p = 0,007)	0,142	< 0,0001

Обсуждение

Повышение эффективности и безопасности инсулинотерапии является одной из важнейших задач диабетологии. В данном исследовании мы проанализировали показатели суточной динамики уровня глюкозы по данным НМГ у больных СД 2 типа, получающих разные режимы инсулинотерапии (БИ, ФКИ, ББИТ) в условиях стационарного лечения в специализированном эндокринологическом отделении. Результаты свидетельствуют, что целевые значения времени в диапазонах и ВГ могут быть достигнуты с высокой вероятностью на всех трех режимах терапии. Однако пациенты на ББИТ при сходном среднесуточном уровне глюкозы и TIR демонстрируют более высокую ВГ (дисперсию значений глюкозы и скорость ее изменений, судя по величине CV, MAGE, LI) по сравнению с пациентами на БИ. Другие авторы также зафиксировали более высокие значения ВГ (по величине CV) у госпитализированных больных СД 2 типа на ББИТ при сравнении с пациентами на терапии БИ и ингибитором дипептидилпептидазы-4 [10].

Экзогенный инсулин – один из основных факторов, увеличивающих ВГ у больных СД. Ожидаемо, что более высокие параметры ВГ фиксируются у пациентов с СД 2 типа на ББИТ, предполагающей инъекции как базального, так короткодействующего инсулина. Вместе с тем возрастание ВГ в данной группе может объясняться не только применением более высоких суточных доз инсулина и большим количеством инъекций, но и снижением функции бета-клеток, которое было верифицировано по уровню С-пептида. Мы зафиксировали обратные корреляции между концентрацией С-пептида натощак и всеми исследованными параметрами ВГ. В многофакторном регрессионном анализе С-пептид являлся независимым предиктором CV, MAGE и LI. Эти данные согласуются с результатами других авторов, описавших ассоциацию между уровнем С-пептида, CV и риском гипогликемии у пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии [11]. Вместе с тем мы не обнаружили статистически значимых различий по параметрам времени в диапазоне меньше целевого (TBR L1, TBR L2) между пациентами на трех режимах инсулинотерапии, что согласуется с данными, полученными нами у пожилых больных СД 2 типа [12]. Отсутствие различий может быть связано с настороженностью медицинского персонала и пациентов в отношении гипогликемии, а также с модифицирующим влиянием инсулинорезистентности на суточную динамику глюкозы.

В настоящем исследовании величина рСУГ, косвенно отражающая чувствительность к инсулину, показала слабую положительную корреляцию с CV. Во всех трех группах показатель рСУГ был значительно снижен, что указывает на наличие инсулинорезистентности. Учитывая, что более низким значениям рСУГ соответствует меньшая чувствительность к инсулину [9], ассоциацию между рСУГ и CV можно интерпретировать как свидетельство обратной связи между чувствительностью к инсулину и ВГ. Влиянием инсулинорезистентности можно объяснить отрицательные корреляции ИМТ с параметрами ВГ, зафиксированные в нашей выборке пациентов. Ранее нами показано, что больные СД 1 типа с ожирением имеют меньшие значения индексов ВГ, чем пациенты с нормальной массой тела, при этом снижение ВГ ассоциировано с увеличением массы туловищного жира и уменьшением чувствительности к инсулину [5].

Поскольку ВГ является фактором риска сосудистых осложнений и тяжелой гипогликемии [13, 14], более высокая ВГ на ББИТ должна учитываться при выборе режима инсулинотерапии. В последние годы обсуждаются возможности деин-

тенсификации ББИТ у больных СД 2 типа, в том числе путем назначения арГПП-1 и иНГЛТ-2 [15, 16]. В исследовании FLAT-SUGAR показано, что перевод пациентов с СД 2 типа с ББИТ на лечение БИ и арГПП-1 эксенатидом сопровождается снижением CV [17]. Вместе с тем, присоединение арГПП-1, в том числе в виде фиксированных комбинаций с БИ, является одним из вариантов интенсификации инсулинотерапии БИ при СД 2 типа [8]. В нашей выборке пациентов значения MAGE были меньше у пациентов на фиксированной комбинации инсулина гларгина 100 ЕД/мл и арГПП-1 ликсисенатида, чем у больных на БИ в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами. В рандомизированных контролируемых исследованиях LixiLan-O и LixiLan-L зафиксировано снижение индексов ВГ (в частности, CV, MAGE и MAG), рассчитанных по данным самоконтроля глюкозы, у больных СД 2 типа на фоне терапии фиксированной комбинацией гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида [18].

В нашей выборке пациенты на ФКИ значимо не отличались по параметрам НМГ от больных на других режимах лечения. По некоторым данным, использование ФКИ у больных СД 2 типа связано с более высокой ВГ, чем применение только БИ [19] или комбинации БИ с арГПП-1 [20]. Риск гипогликемии у госпитализированных пациентов на ФКИ может быть даже выше, чем на ББИТ [21].

Наше исследование имеет очевидные ограничения. Набор пациентов в одном клиническом центре в рамках оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи может ограничивать репрезентативность результатов. Ретроспективный дизайн не позволяет судить о причинно-следственных связях между признаками. Пациенты в пределах каждой группы находились на разных препаратах инсулина и других сахароснижающих средствах, что увеличило гетерогенность данных и могло «маскировать» некоторые различия между группами. К ограничениям исследования относится его короткая продолжительность, связанная с временем пребывания в стационаре. Динамика уровня HbA1c у больных на разных режимах инсулинотерапии после выписки из стационара нуждается в отдельном исследовании.

Преимуществами исследования является достаточно большая выборка пациентов, использование НМГ с углубленным анализом ВГ, а также проведение исследование в госпитальных условиях (данные литературы по этому вопросу ограничены). Результаты впервые демонстрируют различия в параметрах ВГ при сходных параметрах времени в диапазонах на терапии БИ и ББИТ у больных СД 2 типа.

Заключение

Коррекция инсулинотерапии под контролем НМГ в условиях специализированного эндокринологического отделения позволяет достигать целевых значений времени в диапазонах и ВГ у большинства пациентов с СД 2 типа. При этом больные на ББИТ имеют более высокие значения ВГ (по индексам CV, MAGE, LI), чем пациенты на БИ при сходных значениях времени в диапазонах. Параметры ВГ у больных СД 2 типа на инсулинотерапии обратно ассоциированы с эндогенной секрецией инсулина (уровнем С-пептида).

Список литературы / References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(1 Suppl 1):S181–S206. doi: 10.2337/dc25-S009

2. Pitak P., Tasai S., Kumpat N., Na Songkla P., Fuangchan A., Krass I., Dhippayom T. The prevalence of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with insulin: a systematic review and meta-analysis. *Public Health.* 2023;225:218–228. doi: 10.1016/j.puhe.2023.10.015

3. Климонтов В.В. Предикторы успеха или неудачи в достижении целей гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа на базальном инсулине: обзор исследований в реальной клинической практике. *Сах. диабет.* 2022;25(6):556–563. doi: 10.14341/DM12950

Klimontov V.V. Predictors of success and failure in achieving glycemic control targets in patients with type 2 diabetes on basal insulin: review of the real-world evidence studies. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):556–563. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12950

4. Huang Y., Wang Y., Liu C., Zhou Y., Wang X., Cheng B., Kui C., Wang Y. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: A real-world study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022;38(4):e3514. doi: 10.1002/dmrr.3514

5. Semenova J.F., Yushin A.Y., Korbut A.I., Klimontov V.V. Glucose variability in people with type 1 diabetes: associations with body weight, body composition, and insulin sensitivity. *Biomedicines.* 2024;12(9):2006. doi: 10.3390/biomedicines12092006

6. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T., Bosi E., Buckingham B.A., Cefalu W.T., Close K.L., … Phillip M. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the inter-

national consensus on time in range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-002

7. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В., Корбут А.И., Семенова Ю.Ф., Кладов Д.И. Цифровая диабетология. Новосибирск: ИЦП НГУ, 2022. 250 с.

Klimontov V.V., Berikov V.B., Sayk O.V., Korbut A.I., Semenova Yu.F., Kladov D.I. Digital diabetology. Novosibirsk, 2022. 250 p. [In Russian].

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова 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. 11-й выпуск. *Сах. диабет.* 2023;26(2S):1–157. doi: 10.14341/DM20232S

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A., Artemova E.V., Bardiugov P.S., Beshlieva D.D., … Yaroslavtseva M.V. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus.* 2023;26(2S):1–157. [In Russian]. doi: 10.14341/DM20232S

9. Zhang Z., Zhao L., Lu Y., Xiao Y., Zhou X. Insulin resistance assessed by estimated glucose disposal rate and risk of incident cardiovascular diseases among individuals without diabetes: findings from a nationwide, population based, prospective cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024;23(1):194. doi: 10.1186/s12933-024-02256-5

10. Batule S., Ramos A., Pérez-Montes de Oca A., Fuentes N., Martínez S., Raga J., Pena X., Tural C., Muñoz P., Soldevila B., … Puig-Domingo M. Comparison of glycemic variability and hypoglycemic events in hospitalized older adults treated with basal insulin plus vildagliptin and basal-bolus insulin regimen: a prospective randomized study. *J. Clin. Med.* 2022;11(10):2813. doi: 10.3390/jcm11102813

11. Christensen M.B., Gæde P., Hommel E., Gotfredsen A., Nørgaard K. Glycaemic variability and hypoglycaemia are associated with C-peptide levels in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020;46(1):61–65. doi: 10.1016/j.diabet.2019.02.002

12. Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н., Прудникова М.А., Тян Н.В., Коненков В.И. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторирования глюкозы. *Сах. диабет.* 2014;17(1):75–80. doi: 10.14341/DM2014175-80

Klimontov V.V., Tsiberkin A.I., Fazullina O.N., Prudnikova M.A., Tyan N.V., Konenkov V.I. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):75–80. [In Russian]. doi: 10.14341/DM2014175-80

13. Климонтов В.В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Кардиология.* 2018;58(10):80–87. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10152

Klimontov V.V. Impact of glycemic variability on cardiovascular risk in diabetes. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018;58(10):80–87. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2018.10.10152

14. Martinez M., Santamarina J., Pavesi A., Musso C., Umpierrez G.E. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021;9(1):e002032. doi: 10.1136/bmjdrc-2020-002032

15. Bonora B.M., Rigato M., Frison V., D'Ambrosio M., Tadiotto F., Lapolla A., Simioni N., Paccagnella A., Avogaro A., Fadini G.P. Deintensification of basal-bolus insulin after initiation of GLP-1RA in patients with type 2 diabetes under routine care. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021;173:108686. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108686

16. Ando Y., Shigiyama F., Hirose T., Kumashiro N. Simplification of complex insulin regimens using canagliflozin or liraglutide in patients with well-controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial. *J. Diabetes Investig.* 2021;12(10):1816–1826. doi: 10.1111/jdi.13533

17. FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose Variability in a 26-Week Randomized Comparison of Mealtime Treatment With Rapid-Acting Insulin Versus GLP-1 Agonist in Participants With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. *Diabetes Care.* 2016;39(6):973–981. doi: 10.2337/dc15-2782

18. Aronson R., Umpierrez G., Stager W., Kovatchev B. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination improves glycaemic variability and control without increasing hypoglycaemia. *Diabetes Obes. Metab.* 2019;21(3):726–731. doi: 10.1111/dom.13580

19. Wang H., Zhou Y., Wang Y., Cai T., Hu Y., Jing T., Ding B., Su X., Li H., Ma J. Basal insulin reduces glucose variability and hypoglycaemia compared to premixed insulin in type 2 diabetes patients: a study based on continuous glucose monitoring systems. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:791439. doi: 10.3389/fendo.2022.791439

20. Lin Y.H., Lin C.H., Huang Y.Y., Chen H.Y., Tai A.S., Fu S.C., Hsieh S.H., Sun J.H., Chen S.T., Lin S.H.. Regimen comprising GLP-1 receptor agonist and basal insulin can decrease the effect of food on glycemic variability compared to a pre-mixed insulin regimen. *Eur. J. Med. Res.* 2022;27(1):273. doi: 10.1186/s40001-022-00892-9

21. Bellido V., Suarez L., Rodriguez M.G., Sanchez C., Dieguez M., Riestra M., Casal F., Delgado E., Menendez E., Umpierrez G.E. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(12):2211–2216. doi: 10.2337/dc15-0160

Сведения об авторах:

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru
Яковлева Софья Александровна, ORCID: 0000-0003-0656-5806, e-mail: s.chechetkina@g.nsu.ru
Семёнова Юлия Федоровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3118-0406, e-mail: ekmxtyjr@yandex.ru
Королева Елена Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8629-7030, e-mail: ekoro@bk.ru
Булумбаева Динара Мухтаровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3774-026X, e-mail: dinar.ka@mail.ru
Мавлянова Камилла Рустамалиевна, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

Information about the authors:

Vadim V. Klimontov, doctor of medical sciences, professor of the RAS, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru
Sophia A. Yakovleva, ORCID: 0000-0003-0656-5806, e-mail: s.chechetkina@g.nsu.ru
Yulia F. Semenova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3118-0406, e-mail: ekmxtyjr@yandex.ru
Elena A. Koroleva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8629-7030, e-mail: ekoro@bk.ru
Dinara M. Bulumbaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3774-026X, e-mail: dinar.ka@mail.ru
Kamilla R. Mavlyanova, ORCID: 0009-0009-3970-7218, e-mail: kamilla.mavlyanova@mail.ru

Поступила в редакцию 15.06.2025
После доработки 19.07.2025
Принята к публикации 22.09.2025

Received 15.06.2025
Revision received 19.07.2025
Accepted 22.09.2025

УДК 616-092.19+577.115/616.69-008.6 DOI: 10.18699/SSMJ20250524
Оригинальное исследование / Research article

Идиопатическое бесплодие у мужчин разных этнических групп: 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин как маркер окислительного стресса

Н.А. Курашова, Б.Г. Дашиев, С.И. Колесников, А.В. Лабыгина, Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме

Окислительный стресс – доказанный фактор мужского бесплодия. В последнее время появляется все больше доказательств того, что 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) служит точным и чувствительным биомаркером окислительного повреждения ДНК. Исследования, выявившие этноспецифичность течения процессов липопероксидации, дают возможность предположить различия окисления не только липидов, но и ДНК у мужчин разных этногрупп. Цель исследования – оценить интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов и уровень 8-OHdG как возможного маркера окислительного стресса у мужчин разных этнических групп при идиопатическом бесплодии. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 672 мужчины с идиопатическим бесплодием, представители русского (n = 225) и бурятского (n = 447) этносов. Сформированы две контрольные группы практически здоровых мужчин соответствующих этнических групп с реализованной репродуктивной функцией. Содержание продуктов свободнорадикального окисления липидов и ДНК определяли с помощью спектрофотометрических, флуориметрических и иммуноферментных методов анализа. **Результаты.** Подтверждено, что окислительное повреждение ДНК может иметь важное значение в этиологии мужского бесплодия. У мужчин с идиопатической инфертильностью европеоидной этногруппы выявлен статистически значимо более высокий уровень 8-OHdG в сыворотке крови в сравнении с фертильными мужчинами, что свидетельствует о наличии изменений на уровне ДНК клетки. У монголоидов таких изменений не обнаружено, что указывает на различие степени интенсивности метаболических процессов у представителей разных этнических групп.

Ключевые слова: окислительный стресс, 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин, идиопатическое бесплодие, мужчины, этника.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Курашова Н.А., e-mail: nakurashova@yandex.ru
Для цитирования. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Лабыгина А.В., Колесникова Л.И. Идиопатическое бесплодие у мужчин разных этнических групп: 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин как маркер окислительного стресса. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):268–274. doi: 10.18699/SSMJ20250524

Idiopathic infertility in men of different ethnic groups: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative stress

N.A. Kurashova, B.G. Dashiev, S.I. Kolesnikov, A.V. Labygina, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
664003, Irkutsk, Timiryazeva st., 16

Abstract

Oxidative stress is a proven factor in male infertility. Recently, there is increasing evidence that 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) is considered an accurate and sensitive biomarker of oxidative DNA damage. Studies that revealed ethnospecificity of the course of lipoperoxidation processes suggest differences in oxidation of not only lipids but also DNA in men of different ethnogroups. Aim of the study was to evaluate free-radical lipid oxidation intensity and 8-OHdG level as a possible marker of oxidative stress in men of different ethnic groups in idiopathic infertility. **Material and methods.** The study involved 672 men with idiopathic infertility, representatives of Russian (n = 225)

and Buryat (n = 447) ethnic groups. Two control groups of practically healthy men of the corresponding ethnic groups with realized reproductive function were formed. Lipid and DNA free-radical oxidation product content was determined using spectrophotometric, fluorimetric and enzyme immunoassay methods. **Results.** It is confirmed that oxidative DNA damage may be important in the etiology of male infertility. In men with idiopathic infertility of the Caucasian ethnic group, a significantly higher level of 8-OHdG in serum was found compared to fertile men, indicating the presence of changes at the cellular DNA level. There were no such changes in the Mongoloids, which indicates a difference in the intensity of metabolic processes among representatives of different ethnic groups.

Key words: oxidative stress, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, idiopathic infertility, men, ethnicity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Kurashova N.A., e-mail: nakurashova@yandex.ru
Citation. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Labygina A.V., Kolesnikova L.I. Idiopathic infertility in men of different ethnic groups: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):268–274. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250524

Введение

Свободнорадикальное окисление биологических субстратов – процесс, который сопровождает метаболизм живых организмов на протяжении всей истории жизни, от ее зарождения до высокоорганизованных животных [1–3]. Нарушение баланса между выработкой активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой вызывает окислительный стресс, сопровождающий практически все патологические состояния организма и действие большинства стрессовых факторов [4–6]. Достаточно подтверждений свидетельствует о влиянии окислительного стресса на мужскую фертильность, способствующего нарушению гормонального баланса и репродуктивной функции мужчин, вызывающего патологические изменения эякулята, повреждение мембраны сперматозоидов, в результате чего увеличивается ее проницаемость, возникают структурные повреждения ДНК и клеточный апоптоз [7–10]. ДНК представляет собой один из наиболее восприимчивых к окислительному стрессу компонентов клеток. АФК окисляют азотистое основание гуанина в молекуле ДНК, приводя к образованию 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), обладающего мутагенными свойствами и являющегося клинико-лабораторным маркером окислительного стресса [11, 12]. В отличие от других модифицированных окисленных производных гуанина, 8-OHdG эффективно проникает из клеток в кровоток и наиболее точно отражает уровень повреждений ДНК, вызванных действием АФК, таких как перекись водорода и супероксидный анион-радикал [5, 13–15]. Увеличение концентрации 8-OHdG связывают с различными патологиями, включая острые и хронические воспалительные заболевания, курение, злоупотребление алкоголем и животными жирами, чрезмерное воздействие солнечного излучения, сахарный диабет [7, 13].

Исследования, свидетельствующие об этноспецифичности течения процессов липопероксидации, дают основание предположить различия в метаболизме мужчин разных этногрупп, что связано с окислением не только липидов, белков, но и ДНК [4, 16, 17]. Выявленные закономерности позволят дать теоретическое обоснование для разработки новых алгоритмов обследования инфертильных мужчин различной этнической принадлежности для назначения и проведения персонализированной коррекции.

Цель исследования – оценка уровня 8-OHdG как возможного маркера окислительного стресса при идиопатическом бесплодии у мужчин разной этнической принадлежности.

Материал и методы

Анализ результатов обследования мужчин двух этнических групп: европеоиды – на примере русских (n = 407, возраст 29,9 ± 5,3 года) и монголоиды – на примере бурят (n = 225, возраст 31,6 ± 5,9 года), из бесплодных супружеских пар, проходивших обследование и лечение на базе ГАУЗ Республиканский перинатальный центр МЗ РБ (г. Улан-Удэ) и ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), проведен ретроспективно. У 353 пациентов выявлена патозооспермия: у 222 мужчин европеоидной (возраст 30,2 ± 5,4 года) и у 131 монголоидной (возраст 31,4 ± 6,0 года) этногрупп. В контрольные группы вошли 100 мужчин европеоидной и 81 мужчина монголоидной этнической принадлежности с реализованной репродуктивной функцией.

Критерии включения пациентов в исследование: отсутствие беременности в паре более

12 месяцев при регулярной половой жизни без контрацепции, идиопатическая олиго-, астено- или тератозооспермия, отсутствие инфекций репродуктивного тракта и признаков воспалительного процесса. Критерии включения в контрольную группу: наличие у партнерши в анамнезе беременности, закончившейся родами; нормозооспермия. Критерии исключения: возраст младше 20 или старше 45 лет, азооспермия, пиоспермия, психосексуальная и эякуляторная дисфункции, гипогонадизм, варикоцеле, иммунная форма бесплодия (MAR-test IgG > 50 %), соматическая патология.

Мужчины подписали информированное добровольное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2024 г.). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (протокол № 5 от 07.11.2019). Клиническое обследование проводилось всем подписавшим согласие на включение в исследование в соответствии с клиническими рекомендациями «Мужское бесплодие» Российского общества урологов. Материалом служили эякулят, эритроциты, плазма и сыворотка крови. Кровь забирали в утренние часы, натощак, из локтевой вены в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 и активатором сгустка для получения плазмы и сыворотки соответственно.

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в плазме крови диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) по методу И.А. Волчегорского [18], продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), – по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [19], концентрацию α-токоферола и ретинола – по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. [20]. В гемолизате, приготовленном из эритроцитов цельной крови, определяли уровень восстановленного глутатиона (GSH) по методу P.Y. Hissin et al. [21] и активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу H.P. Misra et al. [22]. Измерения проводили на спектрофлуориметре 02 АБФФ-Т (Россия) и биохимическом анализаторе BTS-350 (Biosystems S.A., Испания). Для расчета индивидуального коэффициента окислительного стресса (КОС) пользовались формулой (рисунок), где i – показатели пациентов; *n* – показатели лиц контрольной группы; чем больше КОС, тем активнее процессы липопероксидации и меньше эффективность антиоксидантной защиты [23]. Уровень 8-OHdG измеряли в сыворотке крови на анализаторе ELx808 (BioTek, США) при λ = 450 нм, используя коммерческий набор AssayDesigns DNA Damage ELISA Kit (Biocompare, США).

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.1 StatSoft Inc. (США). Количественные данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Качественные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (*n*, %), для оценки различий использовали критерий χ^2. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ количественных и качественных показателей сперматогенеза выявил патозооспермию у 58,2 % монголоидов и 54,6 % европеоидов, причем ни по частоте выявления патозооспермии ($p = 0{,}42$), ни по ее различным формам статистически значимых различий между мужчинами разных этнических групп из бесплодных супружеских пар не выявлено (табл. 1).

Оценка величины КОС у мужчин с идиопатическим бесплодием исследуемых этногрупп показала нарушение редокс-баланса в сторону увеличения активности свободнорадикальных окислительных процессов, приводящих к разрушению липидов и деградации мембранного комплекса клеток; величина КОС у европеоидов с идиопатическим бесплодием составила 2,96 [0,99; 5,74] (у фертильных доноров – 0,73 [0,17; 2,44], $p = 0{,}000$), у монголоидов – соответственно 1,68 [0,70; 3,55] и 0,95 [0,27; 2,22] ($p = 0{,}0029$).

У европеоидов с идиопатическим бесплодием установлен статистически значимо более высокий уровень 8-OHdG в сыворотке крови по сравнению с мужчинами в группе соответствующего контроля (табл. 2). Это предполагает наличие изменений на уровне генома клетки, а склонность молекул ДНК к окисляемости характеризует

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДК}i/\text{ДК}n) \times (\text{КД и СТ}i/\text{КД и СТ}n) \times (\text{ТБК-АП}i/\text{ТБК-АП}n)}{(\text{СОД}i/\text{СОД}n) \times (\text{GSH}i/\text{GSH}n) \times (\alpha\text{-токоферол}i/\alpha\text{-токоферол}n) \times (\text{ретинол}i/\text{ретинол}n)}$$

Формула расчета индивидуального КОС
Formula for calculating an individual's oxidative stress index

Таблица 1. *Структура нарушений спермограммы у мужчин европеоидной и монголоидной этногрупп, n (%)*

Table 1. *Structure of spermogram disorders in men of Caucasian and Mongoloid ethnic groups, n (%)*

Форма патозооспермии	Европеоиды	Монголоиды	*p*
Азооспермия	22 (5,4 %)	11 (4,9 %)	0,926
Тератозооспермия в сочетании с астено- и/или олигозооспермией	8 (2,0 %)	5 (2,2 %)	0,940
Астеноолигозооспермия	37 (9,1 %)	24 (10,7 %)	0,616
Олигозооспермия	12 (3,0 %)	5 (2,2 %)	0,777
Астенозооспермия	143 (35,1 %)	86 (38,2 %)	0,492

интенсивность метаболических нарушений. По содержанию 8-OHdG монголоиды с идиопатическим бесплодием и лица группы соответствующего контроля не различались. Уровень 8-OHdG в крови как у фертильных мужчин двух этнических групп, так и у пациентов с идиопатическим бесплодием достоверно не различался (см. табл. 2).

Окислительный стресс – доказанный фактор мужского бесплодия. Ранее нами показано, что общим механизмом патогенеза репродуктивных нарушений у европеоидов и монголоидов является развитие окислительного стресса с накоплением ТБК-АП на фоне снижения активности СОД [24]. Недостаточное содержание α-токоферола в плазме крови у европеоидов и значительное увеличение общей антиокислительной активности крови у монголоидов являются принципиальными отличиями в метаболическом механизме нарушений репродуктивной функции [5, 17].

Таблица 2. *Содержание 8-OHdG в сыворотке крови мужчин европеоидной и монголоидной этногрупп, нг/мл*

Table 1. *8-OHdG content in blood serum of men of Caucasian and Mongoloid ethnic groups, ng/ml*

Наличие идиопатического бесплодия	Европеоиды	Монголоиды	*p*
Нет	3,1 [1,7; 4,4]	3,6 [1,7; 6,9]	> 0,05
Есть	3,8 [3,4; 6,2]	3,6 [2,7; 9,4]	> 0,05
p	< 0,05	>0,05	

Обсуждение

Увеличение уровня 8-OHdG выявлено при ряде воспалительных, аллергических, онкологических, аутоимунных, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний, при стрессе [11, 12]. Установлены различия уровня 8-OHdG у женщин разных этнических групп в различных фазах климактерического периода [5, 13].

Результаты изучения содержания 8-OHdG при репродуктивных нарушениях у мужчин довольно скудны. X. Wang et al. установили, что концентрация 8-OHdG в сперме мужчин с идиопатической астенозооспермией выше, чем у здоровых мужчин, и выявили отрицательную корреляцию между процентом прогрессивно-подвижных сперматозоидов и концентрацией 8-OHdG в эякуляте [4]. Исследования M. Gholinezhad et al. демонстрируют, что уровень 8-OHdG в плазме спермы бесплодных мужчин достоверно выше, чем у фертильных, тогда как общая антиоксидантная способность – меньше, при этом содержание 8-OHdG отрицательно коррелирует с объемом спермы, общим количеством и морфологией сперматозоидов [16].

Значимые изменения у мужчин после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (увеличение фрагментации ДНК сперматозоидов, количества круглых клеток и уровня 8-OHdG наряду со снижением общей антиоксидантной активности и концентрации цинка) указывают на то, что усиление фрагментации ДНК и ухудшение качественных и количественных характеристик спермы у мужчин, возможно, являются следствием дисбаланса про- и антиоксидантных компонентов спермы [25].

Установленное нами статистически значимое повышение уровня 8-OHdG у европеоидов с идиопатическим бесплодием в отличие от мужчин бурятской этнической группы может являться этнически детерминированным. Неоднократно показано, что при оценке эпидемиологии, причин, течения и исходов многих заболеваний необходимо учитывать этнические и расовые факторы. Для разработки эффективных методов защиты от воздействий, угнетающих сперматогенную функцию мужчин, безусловно, требуется значительно более детальное понимание механизмов их повреждающего эффекта [24]. Исследование состояния процессов перекисного окисления липидов, систем регуляции их активности и выявление новых маркеров позволит подойти к пониманию патогенетических особенностей редокс-гомеостаза при нарушениях репродуктивной функции у мужчин разной этнической принадлежности [24].

Заключение

Выявлены межэтнические различия в уровне 8-OHdG, наибольшее его содержание отмечено у европеоидов с идиопатическим бесплодием. Полученные результаты позволяют рекомендовать определение 8-OHdG в сыворотке крови в качестве потенциального биомаркера идиопатического бесплодия у представителей русской этнической группы. Выявление региональных особенностей возникновения и патогенеза идиопатического мужского бесплодия позволит учитывать их для выбора оптимальной стратегии коррекции и восстановления фертильности.

Список литературы

1. Белик О.С., Корчин В.И. Особенности состояния окислительного метаболизма у проживающих в северном регионе пациентов с идиопатическим мужским бесплодием. *Технологии живых систем*. 2024;21(4):54–62. doi 10.18127/j20700997-202404-06

2. Корнеев И.А. Мужское бесплодие при оксидативном стрессе: пути решения проблемы. *Урология.* 2022;(1):102–108. doi: 10.18565/urology.2022.1.102-108

3. Zhang H.Y., Mu Y., Chen P., Liu D.D., Chen K.H., Yu Q., He J., Sun F., Xing J.P., Tang K.F. Metabolic enzyme gene polymorphisms predict the effects of antioxidant treatment on idiopathic male infertility. *Asian J. Androl*. 2022;24(4):430–435. doi: 10.4103/aja202180

4. Wang X., Liu N. Sperm DNA oxidative damage in patients with idiopathic asthenozoospermia. *Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban*. 2012;37(1):100–105. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.01.018

5. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесникова Л.И. Этнические особенности антиоксидантного статуса у мужчин с бесплодием. *Экол. человека*. 2022;(10):699–707. doi: 10.17816/humeco105642

6. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесников С.И., Колесникова Л.И. 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин как маркер окислительного стресса при инсомнии. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2021;171(3):369–372. doi: 10.47056/0365-9615-2021-171-3-369-372

7. Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Уровень маркеров окислительного повреждения липидов и ДНК у мужчин с сахарным диабетом 1 типа и разным уровнем альбуминурии. *Сах. диабет.* 2022;25(2):120–127. doi: 10.14341/DM12765

8. Shcherbitskaia A.D., Komarova E.M., Milyutina Y.P., Ishchuk M.A., Sagurova Y.M., Safaryan G.K., Lesik E.A., Gzgzyan A.M., Bespalova O.N., Kogan I.Y. Oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation in men recovered from COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):10060. doi: 10.3390/ijms231710060

9. Vaughan D.A., Tirado E., Garcia D., Datta V., Sakkas D. DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16945 semen samples. *Hum. Reprod.* 2020;35(10):2188–2196. doi: 10.1093/humrep/deaa159

10. Dai Y., Liu J., Yuan E., Li Y., Shi Y., Zhang L. Relationship among traditional semen parameters, sperm DNA fragmentation, and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;12:802632. doi: 10.3389/fendo.2021.802632

11. Мармий Н.В., Есипов Д.С. 8-оксо-2'-дезоксигуанозин – биомаркер, сигнальная молекула, потенциальный фармацевтический агент. *Вестн. Волгогр. гос. ун-та. сер. 11. Естеств. науки.* 2018;8(1):49–52. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.9

12. Ock C.Y., Kim E.H., Choi D.J., Lee H.J., Hahm K.B., Chung M.H. 8-Hydroxydeoxyguanosine: not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(4):302–308. doi: 10.3748/wjg.v18.i4.302

13. Сухопаров П.Д., Вольхина И.В. Потенциальные маркеры болезни Паркинсона. *Современные достижения химико- биологических наук в профилактической и клинической медицине:* сб. тр. конф., Санкт-Петербург, 01–02 декабря 2022 г. СПб., 2022. С. 323–329.

14. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 2009;27(2):120–39. doi: 10.1080/10590500902885684

15. Семёнова Н.В., Бричагина А.С., Никитина О.А., Мадаева И.М., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Параметры карбонильного стресса и окислительная модификация ДНК при возрастной менопаузе у женщин русской и бурятской этнических групп. *Экол. человека*. 2022;(6):415–423. doi: 10.17816/humeco105578

16. Gholinezhad M., Aliarab A., Abbaszadeh-Goudarzi G., Yousefnia-Pasha Y., Samadaian N., Rasolpour-Roshan K., Aghagolzadeh-Haji H., Mohammadoo-Khorasani M. Nitric oxide, 8-hydroxydeoxyguanosine, and total antioxidant capacity in human seminal plasma of infertile men and their relationship with sperm parameters. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2020;47(1):54–60. doi: 10.5653/cerm.2020.00423

17. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Курашова Н.А., Осадчук Л.В., Осадчук А.В., Долгих М.И., Дашиев Б.Г., Шантанова Л.Н. Состояние репродуктивного здоровья и особенности функционирования системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» у мужчин основных этнических групп Прибайкалья. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2015;160(7):38–40.

18. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного определения липидов в гептан-изопропанольных 225 экстрактах крови. *Вопр. мед. химии*. 1989;35(1):127–131.

19. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. *Вопр. мед. химии*. 1987;33(1):118–122.

20. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лаб. дело.* 1984;(6):362–365.

21. Hissin P.J., Hilf R. Fluorimetric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem*. 1976;74(1):214–226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2

22. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem*. 1972;247(10):3170–3175.

23. Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Интегральная оценка неспецифических реакций липопероксидации крови у девушек-подростков – представительниц сибирских этносов. *Экол. человека.* 2023;(1):29–39. doi: 10.17816/humeco105586

24. Курашова Н.А. Оценка репродуктивного потенциала мужского населения. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН.* 2014;2(96):104–109.

25. Курашова Н.А., Дашиев Б.Г., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Оценка влияния антиоксидантного комплекса на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты у мужчин с нарушениями сперматогенеза, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Урология.* 2024;(5):76–80. doi: 10.18565/urology.2024.5.76-80

References

1. Belik O.S., Korchin V.I. Features of the state of oxidative metabolism in patients with idiopathic male infertility living in the northern region. *Tekhnologii zhivykh sistem = Living Sistems Technologies.* 2024;21(4):54–62. [In Russian]. doi 10.18127/j20700997-202404-06

2. Korneev I.A. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Urologiya = Urology.* 2022;(1):102–108. [In Russian]. doi:10.18565/urology.2022.1.102-108

3. Zhang H.Y., Mu Y., Chen P., Liu D.D., Chen K.H., Yu Q., He J., Sun F., Xing J.P., Tang K.F. Metabolic enzyme gene polymorphisms predict the effects of antioxidant treatment on idiopathic male infertility. *Asian J. Androl*. 2022;24(4):430–435. Doi: 10.4103/aja202180

4. Wang X., Liu N. Sperm DNA oxidative damage in patients with idiopathic asthenozoospermia. *Zhong Nan Da XueXueBao Yi Xue Ban*. 2012;37(1):100–105. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2012.01.018

5. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikova L.I. Ethnic characteristics of antioxidant status in men with infertility. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2022;(10):699–707. [In Russian]. doi: 10.17816/humeco105642

6. Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an oxidative stress marker in insomnia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021;171(3):384–387. doi: 10.1007/s10517-021-05233-0

7. Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Semenova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I. Markers of oxidative damage lipids and dna in men with type 1 diabetes mellitus and different levels of albuminuria. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):120–127. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12765

8. Shcherbitskaia A.D., Komarova E.M., Milyutina Y.P., Ishchuk M.A., Sagurova Y.M., Safaryan G.K., Lesik E.A., Gzgzyan A.M., Bespalova O.N., Kogan I.Y. Oxidative stress markers and sperm DNA fragmentation in men recovered from COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(17):10060. doi: 10.3390/ijms231710060

9. Vaughan D.A., Tirado E., Garcia D., Datta V., Sakkas D. DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16 945 semen samples. *Hum. Reprod.* 2020;35(10):2188–2196. doi: 10.1093/humrep/deaa159

10. Dai Y., Liu J., Yuan E., Li Y., Shi Y., Zhang L. Relationship among traditional semen parameters, sperm DNA fragmentation, and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;12:802632. doi: 10.3389/fendo.2021.802632

11. Marmiy N.V., Yesipov D.S. 8-oxo-2'-deoxyguanosine – biomarker, signal molecule, potential pharmaceuticalagent. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 11. Estestvennye nauki = Science Journal of Volgograd State University. Natural Sciences.* 2018;8(1):49–52. [In Russian]. doi: 10.15688/jvolsu11.2018.1.9

12. Ock C.Y., Kim E.H., Choi D.J., Lee H.J., Hahm K.B., Chung M.H. 8-Hydroxydeoxyguanosine: not mere biomarker for oxidative stress, but remedy for oxidative stress-implicated gastrointestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(4):302–308. doi: 10.3748/wjg.v18.i4.302

13. Sukhoparov P.D., Volkhina I.V. Potential markers of Parkinson's disease. *Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine:* proc. conf., St. Petersburg, December 01–02, 2022. Saint-Petersburg, 2022. p. 323–329. [In Russian].

14. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J. Envi-*

ron. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev. 2009;27(2):120–39. doi: 10.1080/10590500902885684

15. Semenova N.V., Brichagina A.S., Nikitina O.A., Madaeva I.M., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Carbonil stress parameters and dna oxidative modification in ussian and buryat women with age-related menopause. *Ekologiya cheloveka = Human ecology.* 2022;(6):415–423. [In Russian]. doi: 10.17816/humeco105578

16. Gholinezhad M., Aliarab A., Abbaszadeh-Goudarzi G., Yousefnia-Pasha Y., Samadaian N., Rasolpour-Roshan K., Aghagolzadeh-Haji H., Mohammadoo-Khorasani M. Nitric oxide, 8-hydroxydeoxyguanosine, and total antioxidant capacity in human seminal plasma of infertile men and their relationship with sperm parameters. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2020;47(1):54–60. doi: 10.5653/cerm.2020.00423

17. Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I., Kurashova N.A., Osadchuk L.V., Osadchuk A.V., Dolgikh M.I., Dashiev B.G., Shantanova L.N. Reproductive health and peculiarities of lipid peroxidation–antioxidant defense system in men of the main ethnic groups of the Baikal region. *Bul. Exp. Biol. Med.* 2015;160(1):32–34. doi: 10.1007/s10517-015-3091-6

18. Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol 225 blood extracts. *Voprosy meditsinskoy khimii = Problems of Medical Chemistry.* 1989;35(1):127–131. [In Russian].

19. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. Analysis of methods for the determination of lipid peroxidation products in blood serum using a test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoy khimii = Questions of medicinal chemistry*. 1987;33(1):118–122. [In Russian].

20. Chernyauskene R.Ch., Varshkyavichene Z.Z., Grybauskas P.S. Simultaneous determination of vitamin E and A concentrations in blood serum. *Laboratornoe delo = Laboratory Business*. 1984;(6):362–365. [In Russian].

21. Hissin P.J., Hilf R. Fluorimetric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal. Biochem*. 1976;74(1):214–226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2

22. Misra H.P., Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem*. 1972;247(10):3170–3175.

23. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikov S.I., Semenova N.V., Kolesnikova L.I. Integral assessment of non-specific lipid peroxidation reactions blood in adolescent girls of the Siberian ethnos. *Ekologiya cheloveka = Human ecology.* 2023;(1):29–39. [In Russian]. doi: 10.17816/Humeco105586

24. Kurashova N.A. Assessment of reproduotive potential of men. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;2(96):104–109. [In Russian].

25. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Evaluation of the effect of the antioxidant complex on the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in men with impaired spermatogenesis who underwent a new coronavirus infection COVID-19. *Urologiya = Urology.* 2024;(5):76–80. [In Russian]. doi: 10.18565/uroLOGY.2024.5.76-80

Сведения об авторах:

Курашова Надежда Александровна, д.б.н., ORCID: 0000-0001-8591-8619, e-mail: nakurashova@yandex.ru
Дашиев Баир Гомбоевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2698-0687, e-mail: bairdashiev@mail.ru
Колесников Сергей Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-2124-6328, e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru
Лабыгина Альбина Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8190-6143, e-mail: albinalab2212@mail.ru
Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID : 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Information about the authors:

Nadezhda A. Kurashova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8591-8619, e-mail: nakurashova@yandex.ru
Bair G. Dashiev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2698-0687, e-mail: bairdashiev@mail.ru
Sergey I. Kolesnikov, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-2124-6328, e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru
Albina V. Labygina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8190-6143, e-mail: albinalab2212@mail.ru
Lyubov I. Kolesnikova, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-3354-2992, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Поступила в редакцию 09.06.2025
После доработки 24.09.2025
Принята к публикации 24.09.2025

Received 09.06.2025
Revision received 24.09.2025
Accepted 24.09.2025

УДК 616.83-002:579.61 DOI: 10.18699/SSMJ20250525
Оригинальное исследование / Research article

Сравнительный анализ микробных маркеров у здоровых лиц и пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в дебюте и на фоне лечения препаратами, изменяющими его течение

М.В.Тардов[1], Н.В. Стуров[1], Т.И. Мансур[1], М.В. Сутормин[2], А.Н. Пешкин[2], А.В. Болдин[3], Ш. Талапбек кызы[1]

[1] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

[2] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

[3] Международный университет восстановительной медицины
105062, г. Москва, Фурманный пер., 8, стр. 2

Резюме

Кишечная микробиота представляет собой сложную регуляторную экосистему, влияющую на метаболизм, иммунный ответ и нейровегетативные функции организма. Нарушения ее состава могут способствовать формированию хронического воспаления и активации аутоиммунных процессов, что предполагает потенциальное участие кишечного дисбиоза в патогенезе рассеянного склероза (РС). Цель исследования – изучить особенности микробного и эндотоксинового профиля у здоровых лиц и пациентов с РС ремиттирующего течения (РРС) в дебюте и на фоне терапии препаратами, изменяющими течение заболевания (ПИТРС). **Материал и методы**. В исследование включено 42 участника, разделенных на три независимые группы: контроль (здоровые), пациенты с РРС без лечения (РРС-Д) и пациенты с РРС, получающие ПИТРС (РРС-ПИТРС). Для оценки уровня 57 микробных маркеров (49 бактериальных, 4 грибковых, 3 вирусных) и эндотоксина использован метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) микробных маркеров. **Результаты.** У пациентов, получающих ПИТРС, зафиксировано снижение уровня эндотоксина и ряда бактериальных маркеров по сравнению с контрольной и нелеченой группами. Наиболее значимые различия обнаружены при сравнении групп РРС-ПИТРС и РРС-Д. Выявлены статистически значимые различия по маркерам *Clostridium propionicum, Bacteroides fragilis, Prevotella* spp.*, Streptococcus* spp.*, Cl. Hystolyticum* и др. **Заключение**. Полученные данные указывают на связь клинического состояния пациентов с РРС с уровнем микробных и эндотоксиновых маркеров. ГХ-МС-профилирование микробных маркеров может использоваться в качестве дополнительного метода оценки системного воспаления и ответа на терапию.

Ключевые слова: рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, дебют рассеянного склероза, микробиота кишечника, эндотоксин, изменяющее течение рассеянного склероза препараты (ПИТРС).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Тардов М.В., e-mail: mvtardov@rambler.ru
Для цитирования. Тардов М.В., Стуров Н.В., Мансур Т.И., Сутормин М.В., Пешкин А.Н., Болдин А.В., Талапбек кызы Ш. Сравнительный анализ микробных маркеров у здоровых лиц и пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом в дебюте и на фоне лечения препаратами, изменяющими его течение. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):275–281. doi: 10.18699/SSMJ20250525

Comparative analysis of microbial biomarkers in healthy individuals, treatment-naive patients, and those on disease-modifying therapy for multiple sclerosis

M.V. Tardov[1], N.V. Sturov[1], T.I. Mansur[1], M.V. Sutormin[2], A.N. Peshkin[2], A.V. Boldin[3], Sh. Talapbek kyzy[1]

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

[2] *Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")*
129110, Moscow, Shchepkina st., 61/2

[3] *International University of Rehabilitation Medicine*
105062, Moscow, Furmanny ln., 8, bldg. 2

Abstract

The gut microbiota represents a complex regulatory ecosystem that influences metabolism, immune responses, and neurovegetative functions. Alterations in its composition may contribute to chronic inflammation and the activation of autoimmune processes, suggesting a potential role of intestinal dysbiosis in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). Aim of the study was to investigate the microbial and endotoxin profiles in healthy individuals and patients with relapsing-remitting MS (RRMS), both treatment-naive and receiving disease-modifying therapies (DMTs). **Material and methods**. The study included 42 participants divided into three independent groups: healthy controls, untreated RRMS patients (RRMS-Naive), and RRMS patients receiving DMTs (RRMS-DMT). To assess the levels of 57 microbial markers (49 bacterial, 4 fungal, 3 viral) and endotoxin, gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) of microbial markers was used. **Results.** Patients receiving DMTs showed reduced levels of endotoxin and several bacterial markers compared to both the control and untreated groups. The most significant differences were observed between the RRMS-DMT and RRMS-Naive groups. Statistically significant differences were identified in markers such as *Clostridium propionicum, Bacteroides fragilis, Prevotella* spp.*, Streptococcus* spp.*, Clostridium hystolyticum*, among others. **Conclusions.** The findings indicate an association between the clinical status of RRMS patients and the levels of microbial and endotoxin markers. GC-MS profiling of microbial markers may serve as an additional tool for evaluating systemic inflammation and therapeutic response.

Key words: multiple sclerosis, relapsing-remitting multiple sclerosis, debut of multiple sclerosis, gut microbiota, endotoxin, disease-modifying therapy (DMT).

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

Correspondence author. Tardov M.V., e-mail: mvtardov@rambler.ru

Citation. Tardov M.V., Sturov N.V., Mansur T.I., Sutormin M.V., Peshkin A.N., Boldin A.V., Talapbek kyzy Sh. Comparative analysis of microbial biomarkers in healthy individuals, treatment-naive patients, and those on disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):275–281. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250525

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее ЦНС и приводящее к прогрессирующим неврологическим нарушениям [1]. В последние годы все больше исследований указывают на значимую роль кишечной микробиоты в патогенезе РС в контексте оси кишечник – мозг [2]. Кишечная микробиота представляет собой сложную экосистему, состоящую из триллионов микроорганизмов, которые влияют на важнейшие физиологические процессы – метаболизм и иммунный ответ всего организма, нервная регуляция органов и систем [3]. Дисбаланс микробиоты (дисбиоз) может способствовать развитию воспалительных реакций, которые, в свою очередь, усиливают характерные для РС аутоиммунные процессы в нервной системе [4–6]. Таким образом обеспечивается взаимосвязь между состоянием кишечника и неврологическим статусом пациентов.

У пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС обнаружены изменения в составе кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми людьми. В частности, зафиксировано увеличение численности *Eggerthella, Pseudomonas, Pedobacter, Acinetobacter, Akkermansia, Flavobacterium* и *Streptococcus,* тогда как уровни *Clostridium, Faecalibacterium, Adlercreutzia, Prevotella, Haemophilus, Bacteroides, Lactobacillus, Parabacteroides, Anaerostipes* и *Coprobacillus* оказались снижены [7, 8]. Восстановление нормального микробного баланса может способствовать уменьшению избыточной активации иммунной системы и воспалительных процессов у пациентов с РС [8]. Однако точные механизмы этой связи остаются не до конца изученными [9–12]. В то же время само заболевание оказывает влияние на функционирование ЖКТ [13]. Например, поражения в постремальной области продолговатого мозга могут вызывать такие симптомы, как икота,

рвота и псевдообструкция кишечника (паралитическая непроходимость), что обусловлено одной из функций данной области, заключающейся в возможности реагировать на появление токсинов в крови и спинно-мозговой жидкости [14].

Известно, что пациенты с РС часто страдают желудочно-кишечными расстройствами – около 66 % больных испытывают стойкие симптомы, включая запоры, дисфагию и недержание кала [15]. Эти нарушения могут не только усугублять течение заболевания, но и оказывать влияние на состав кишечной микробиоты. Таким образом, изменения в микробиоте могут быть как следствием, так и одной из причин дисфункции ЖКТ, создавая порочный круг патологических процессов. В связи с этим изучение взаимосвязи между кишечным дисбиозом и особенностями течения РС представляет собой важную научную задачу. Исследования в данной области позволят разработать персонализированные стратегии коррекции микробиоты, что может повысить эффективность лечения и существенно улучшить качество жизни пациентов с РС.

Цель исследования – изучить особенности микробного и эндотоксинового профиля у здоровых лиц и пациентов с РС ремиттирующего течения (РРС) в дебюте и на фоне терапии препаратами, изменяющими течение заболевания (ПИТРС).

Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом медицинского института РУДН им. П. Лумумбы (протокол № 7 от 21.04.2022). Все пациенты подписали информированное согласие на участие.

В исследование включены лица с подтвержденным диагнозом РРС в дебюте (группа РРС-Д), обратившиеся за консультацией в Межокружное отделение рассеянного склероза на базе 24-й городской клинической больницы г. Москва с февраля 2022 г. по март 2023 г., и пациенты, получающие ПИТРС (группа РРС-ПИТРС), не менее 6 месяцев в центре РС на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского». Для контрольной группы привлечены лица молодого возраста без каких-либо хронических и воспалительных заболеваний.

Пациенты были отнесены к группе РРС-Д при соответствии следующим критериям: возраст от 18 до 44 лет (табл. 1), наличие диагноза РРС, отсутствие предшествующего лечения ПИТРС, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании (отсутствие информированного согласия), выявленные онкологические заболевания, наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии, проведение антибактериальной или стероидной терапии в течение последних четырех недель до момента включения, иммуносупрессивное или химиотерапевтическое лечение в анамнезе, наличие других дегенеративных или воспалительных заболеваний нервной системы, беременность.

В группу РРС-ПИТРС включались пациенты в возрасте от 18 до 44 лет (см. табл. 1), не имеющие других нейродегенеративных или воспалительных заболеваний нервной системы, а также предоставившие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний в анамнезе, тяжелой декомпенсированной соматической патологии, симптомов острого кишечного расстройства на момент визита, проведение антибактериальной или стероидной терапии в течение последних четырех недель, беременность.

Образцы фекалий собирали в стерильные пластиковые контейнеры, после чего доставляли в исследовательскую лабораторию в течение пяти часов. Если немедленная транспортировка была невозможна, биоматериал замораживали при –16 °С. Для перевозки замороженных образцов использовали хладоэлементы или сухой лед (твердую форму CO_2). Состав фекальной микробиоты анализировали с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС) микробных маркеров, что позволило получить детальный профиль фекальной флоры [16].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения Statistica 12 и Microsoft Excel. Расчетные критерии нор-

Таблица 1. *Демографическая характеристика участников исследования*

Table 1. *Demographic data of the groups*

Характеристика	Группа К (n = 14)	Группа РРС-Д (n = 14)	Группа РРС-ПИТРС (n = 14)
Возраст, лет	30 [28; 36]	33 [27; 36]	33 [30; 41]
Женщины, %	62	72	92
Индекс массы тела ИМТ, кг/м^2	24 [24; 25]	22 [21; 24]	22 [21; 23]

мальности распределения проверялись с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. На графиках указаны следующие показатели: медианные значения, межквартильный размах, разброс значений без выбросов (для увеличения наглядности визуализации выбросы не отображались). В дополнение к графикам результаты статистического анализа представлены в сводной таблице, содержащей значения *p*, полученные при выполнении апостериорного теста Данна после применения критерия Краскела – Уоллиса.

Результаты

На рисунке представлено распределение уровней микробных маркеров в трех независимых группах (К, РС-Д, РС-ПИТРС). В табл. 2 приведены результаты парных сравнений между группами для каждого из десяти показателей. Наиболее выраженные отличия были зафиксированы при сравнении группы РРС-ПИТРС с остальными; так, уровень эндотоксина в фекалиях лиц этой группы был меньше, чем пациентов двух других групп. У лиц группы РРС-ПИТРС содержание *Streptococcus* spp., *Herpes* spp., *Cl. propionicum*, *Cl. hystolyticum*, *Prevotella* spp. было меньше, чем у пациентов группы РРС-Д, а эндотоксина, *B. fragilis*, *Cl. propionicum* и *Cl. histolyticum* – меньше, чем в группе К. Между группами К и РРС-Д выявлены различия по уровню *Propionibacterium* spp., *Kingella* spp. и *P. aeruginosa*. Следует отметить, что между группами К и РРС-ПИТРС различия по *Kingella* spp. не достигли статистической значимости, несмотря на выраженный тренд.

Обсуждение

Статистически значимые различия между группами К и РРС-Д выявлены лишь по некоторым бактериальным маркерам (*Propionibacterium* spp., *Kingella* spp. и *P. aeruginosa*), что может свидетельствовать об относительном сходстве микробиологических профилей этих групп. Наиболее устойчивое снижение уровня маркеров микроорганизмов отмечено в группе РРС-ПИТРС по сравнению с группами РРС-Д и К (эндотоксина, представителей *Cl. propionicum, B. fragilis, Prevotella* spp., *P. aeruginosa, Propionibacterium* spp., *Streptococcus* spp. и *Cl. hystolyticum*), что согласуется с результатами предыдущих исследований [6, 7]. Существенное уменьшение у пациентов группы РРС-ПИТРС содержания эндотоксина как одного из ключевых показателей системного воспаления может указывать на снижение бактериальной транслокации и общего микробного воздействия [17, 18]. Некоторые показатели, такие как маркеры *Herpes* spp. и *Kingella* spp., продемонстрировали тенденцию к снижению в группе РРС-ПИТРС относительно группы К, не достигающую статистической значимости. Наблюдаемый феномен может быть обусловлен вариабельностью данных, влиянием выбросов или ограниченной численностью выборки.

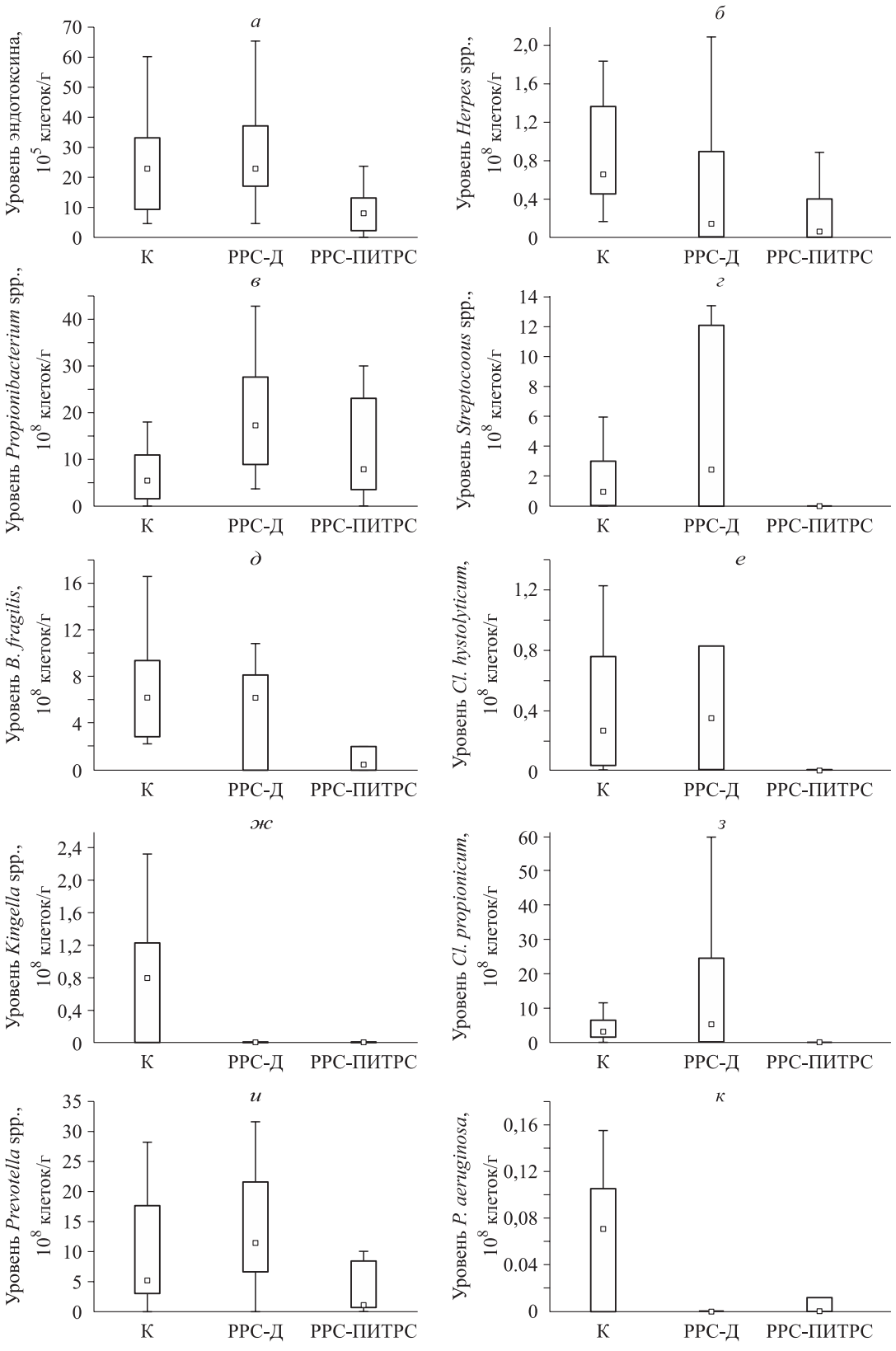
Наибольшее количество значимых различий бактериальных маркеров отмечено при сравнении групп РРС-ПИТРС и РРС-Д. По-видимому, это свидетельствует о влиянии терапии ПИТРС не только на течение РРС, но и на микробиологический профиль кишечника, что, в свою очередь, благодаря функционированию оси кишечник–мозг, может оказать модулирующее воздействие на патологический процесс в нервной ткани.

Необходимо отметить, что полученные данные следует интерпретировать с учетом возможных ограничений, включая объем выборки, отсутствие стратификации по сопутствующим состояниям и возможное влияние внешних факторов (питание, вредные привычки и др.). Кроме того, поперечный характер исследования не по-

Таблица 2. *Результаты парных сравнений между группами (p)*

Table 2. *Results of pairwise comparisons between groups* (*p*)

Бактерия	К и РРС-Д	К и РРС-ПИТРС	РРС-Д и РРС-ПИТРС
Эндотоксин	1,0000	0,0346	0,0056
Herpes spp.	0,1170	0,0196	1,0000
Streptococcus spp.	1,0000	0,1144	0,0094
Propionibacterium spp.	0,0056	0,4300	0,2979
B. fragilis	1,0000	0,0065	0,0509
Cl. hystolyticum	1,0000	0,0037	0,0152
Kingella spp.	0,0129	0,0558	1,0000
Cl. propionicum	1,0000	0,0277	0,0078
Prevotella spp.	0,6534	0,3592	0,0159
P. aeruginosa	0,0333	0,4694	0,8467



Уровни эндотоксина (а), Herpes spp. *(б), Propionibacterium* spp. *(в), Streptococcus* spp. *(г), B. fragilis (д), Cl. hystolyticum (е), Kingella* spp. *(ж), Cl. propionicum (з), Prevotella* spp. *(и), P. aeruginosa (к)*

Levels of endotoxin (а), Herpes spp. *(б), Propionibacterium* spp. *(в), Streptococcus* spp. *(г), B. fragilis (д), Cl. hystolyticum (е), Kingella* spp. *(ж), Cl. propionicum (з), Prevotella* spp. *(и), P. aeruginosa (к)*

зволяет сделать однозначные выводы о причинно-следственных связях.

Заключение

Проведенный анализ показал, что группа РРС-ПИТРС отличается более благоприятным профилем кишечной микробиоты по сравнению с группой РРС-Д. Статистически значимое уменьшение уровней маркеров эндотоксина и ряда условно-патогенных микроорганизмов может отражать снижение воспалительной нагрузки и потенциально более стабильное состояние микроэкосистемы, благоприятно влияющее на течение РРС. ГХ-МСММ-профилирование может использоваться в качестве дополнительного метода оценки системного воспаления и ответа на терапию. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения с расширением выборки и включением дополнительных клинико-лабораторных параметров.

Список литературы / References

1. Marcus R. What is multiple sclerosis? *JAMA*. 2022;328(20):2078. doi: 10.1001/jama.2022.14236
2. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». 2024. Режим доступа: clck.ru/3NY4u8

Clinical guidelines «Multiple Sclerosis». 2024. Available at: clck.ru/3NY4u8 [In Russian].

3. Mirza A., Forbes J.D., Zhu F., Bernstein C.N., van Domselaar G., Graham M., Waubant E., Tremlett H. The multiple sclerosis gut microbiota: a systematic review. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2020;37:101427. doi: 10.1016/j.msard.2019.101427
4. Ordoñez-Rodriguez A., Roman P., Rueda-Ruzafa L., Campos-Rios A., Cardona D. Changes in gut microbiota and multiple sclerosis: a systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(5):4624. doi: 10.3390/ijerph20054624
5. Dunalska A., Saramak K., Szejko N. The role of gut microbiome in the pathogenesis of multiple sclerosis and related disorders. *Cells.* 2023;12(13):1760. doi: 10.3390/cells12131760
6. Amini M.A., Shomali N., Bakhshi A., Rezaei S., Hemmatzadeh M., Hosseinzadeh R., Eslami S., Babaie F., Aslani S., Torkamandi S., Mohammadi H. Gut microbiome and multiple sclerosis: new insights and perspective. *Int. Immunopharmacol*. 2020;88:107024. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107024
7. Wagley S., Bokori-Brown M., Morcrette H., Malaspina A., D'Arcy C., Gnanapavan S., Lewis N., Popoff M.R., Raciborska D., Nicholas R., Turner B., Titball R.W. Evidence of Clostridium perfringens epsilon toxin associated with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2019;25(5):653–660. doi: 10.1177/1352458518767327
8. Тардов М.В., Талапбек кызы Ш., Стуров Н.В., Попова Е.В., Болдин А.В., Русанова Е.И., Суворова Н.Н. Микробиота кишечника у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2023;123(1):8–15. doi: 10.17116/jnevro20231230118

Tardov M.V., Talapbek kyzy Sh., Sturov N.V., Popova E.V., Boldin A.V., Rusanova E.I., Suvorova N.N. Gut microbiota in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023;123(1):8–15. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20231230118

9. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. The human microbiome projects. *Nature.* 2007;449(7164):804–810. doi: 10.1038/nature06244
10. Ruan W., Engevik M.A., Spinler J.K., Versalovic J. Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration. *Dig. Dis. Sci*. 2020;65(3):695–705. doi: 10.1007/s10620-020-06118-4
11. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neuroscience.* 2017;20(2):145–155. doi: 10.1038/nn.4476
12. Xu Q., Ni J.J., Han B.X., Yan S.S., Wei X.T., Feng G.J., Zhang H., Zhang L., Li B., Pei Y.F. Causal relationship between gut microbiota and autoimmune diseases: a two-sample Mendelian randomization study. *Front. Immunol.* 2022;12:746998. doi: 10.3389/fimmu.2021.746998
13. Noto D., Miyake S. Gut dysbiosis and multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 2022;235:108380. doi: 10.1016/j.clim.2020.108380
14. Koh Y.H., Ratnagopal P. Multiple sclerosis with intractable vomiting and atypical area postrema lesion. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020;45:102348. doi: 10.1016/j.msard.2020.102348
15. Levinthal D.J., Rahman A., Nusrat S., O'Leary M., Heyman R., Bielefeldt K. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Int.* 2013;2013:319201. doi: 10.1155/2013/319201
16. Осипов Г.А., Зыбина Н.Н., Родионов Г.Г. Опыт использования масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике. *Мед. алфавит.* 2013;1(3):64–67.

Osipov G.A., Zybina N.N., Rodionov G.G. Experience in the use of mass spectrometry of microbial markers in laboratory diagnostics. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2013;1(3):64–67. [In Russian].

17. Садеков Т.Ш., Бойко А.Н., Омарова М.А., Роговский В.С., Жиленкова О.Г., Затевалов А.М., Миронов А.Ю. Оценка структуры микробиома человека при рассеянном склерозе по концентрациям микробных маркеров в крови. *Клин. лаб. диагност*. 2022;67(10):600–606. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-10-600-606

Sadekov T.Sh., Boyko A.N., Omarova M.A., Rogovskii V.S., Zhilenkova O.G., Zatevalov A.M., Mironov A.Yu. Evaluation of the structure of the human microbiome in multiple sclerosis in blood microbial marker concentrations. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(10):600–606. [In Russian]. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-10-600-606

18. Бойко А.Н., Мельников М.В., Бойко О.В., Кабаева А.Р., Омарова М.А., Жиленкова О.Г., Затевалов А.М., Роговский В.С. Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом. *Неврол., нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1S):27–30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30

Boyko A.N., Melnikov M.V., Boyko O.V., Kabaeva A.R., Omarova M.A., Zhilenkova O.G., Zatevalov A.M., Rogovskii V.S. Microbiota markers level in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1S):27–30. [In Russian]. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30

Сведения об авторах:

Тардов Михаил Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru
Стуров Николай Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: sturov-nv@rudn.ru
Мансур Татьяна Ивановна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4511-1631, e-mail: mansur_ti@pfur.ru
Сутормин Максим Викторович, ORCID: 0009-0004-8742-6182, e-mail: nevromoniki@mail.ru
Пешкин Александр Николаевич, ORCID: 0009-0009-9726-7679, e-mail: a.peshkin@monikiweb.ru
Болдин Алексей Викторович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9319-2061, e-mail: drboldin@rambler.ru
Талапбек кызы Ширин, ORCID: 0000-0002-0356-4667, e-mail: shirin250194@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail V. Tardov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru
Nikolay V. Sturov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3138-8410, e-mail: sturov-nv@rudn.ru
Tatyana I. Mansur, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4511-1631, e-mail: mansur_ti@pfur.ru
Maksim V. Sutormin, ORCID: 0009-0004-8742-6182, e-mail: nevromoniki@mail.ru
Alexandr N. Peshkin, ORCID: 0009-0009-9726-7679, e-mail: a.peshkin@monikiweb.ru
Alexey V. Boldin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9319-2061, e-mail: drboldin@rambler.ru
Shirin Talapbek kyzy, ORCID: 0000-0002-0356-4667, e-mail: shirin250194@gmail.com

Поступила в редакцию 07.04.2025
Принята к публикации 14.08.2025

Received 07.04.2025
Accepted 14.08.2025

УДК 616.1 DOI: 10.18699/SSMJ20250526
Оригинальное исследование / Research article

Экспрессия генов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

А.Ф. Усманова[1], С.Д. Маянская[1], О.А. Кравцова[2], Ш.Т. Хаитова[2], М.Е. Губанова[2]

[1] Казанский государственный медицинский университет Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

[2] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420111, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

Резюме

Группа лиц очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска гетерогенна, в нее входят пациенты как с благоприятными, так и с неблагоприятными исходами. Это заставляет осуществлять поиск новых предикторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно большое внимание уделяется изучению влияния экспрессии генов-кандидатов, кодирующих белки – активаторы системы гемостаза при данных патологических состояниях. **Материал и методы.** Из 100 участников исследования для проведения клинико-молекулярного анализа, в том числе для оценки экспрессии генов, отобран 61 пациент, которые были разделены на две группы: основная группа, пациенты очень высокого СС риска (n = 43), и группа сравнения, лица без кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе (n = 18). У обследованных методом ПЦР проведена оценка относительного уровня экспрессии генов *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2* и *ITGB3*, ассоциированных с нарушением гемостаза у пациентов с кардиоваскулярной патологией. **Результаты.** У больных очень высокого СС риска относительный уровень экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* выше, чем у лиц группы сравнения. Содержание мРНК гена *ITGB3* существенно больше у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и многососудистым поражением коронарного русла, мРНК гена *SERPINE1* – у больных 60 лет и младше, со сниженной ФВ ЛЖ, двусосудистым поражением коронарного русла и стентированием правой коронарной артерии. **Заключение.** Обнаружено значимое повышение уровня относительной экспрессии генов *ITGB3* и *SERPINE1* по сравнению с фоновой изоформой актина, используемой в качестве контроля нагрузки (*ACTB*) у пациентов очень высокого СС риска, в том числе с рецидивирующими СС событиями. Уровень экспрессии данных генов и скорость его достижения в группе больных с мультифокальным поражением коронарных артерий и сниженной ФВ ЛЖ, по-видимому, может рассматриваться как универсальный маркер тяжести течения СС заболеваний у пациентов очень высокого СС риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, очень высокий сердечно-сосудистый риск, относительный уровень экспрессии генов, *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Усманова А.Ф., e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru

Для цитирования. Усманова А.Ф., Маянская С.Д., Кравцова О.А., Хаитова Ш.Т., Губанова М.Е. Экспрессия генов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):282–290. doi: 10.18699/SSMJ20250526

Expression of genes associated with hemostasis disorders in patients with very high cardiovascular risk

A.F. Usmanova[1], S.D. Mayanskaya[1], O.A. Kravtsova[2], Sh.T. Khaitova[2], M.E. Gubanova[2]

[1] Kazan State Medical University of Minzdrav of Russia
420012, Kazan, Butlerova st., 49

[2] Kazan Federal University
420111, Kazan, Kremlevskaya st., 18

Abstract

Individuals at very high cardiovascular (CV) risk are a heterogeneous group, including patients with favorable and unfavorable outcomes, which prompt the search for new predictors associated with adverse CV disease outcomes. Especial attention is paid to studying the effect of expression of candidate genes encoding proteins that activate the hemostasis system in these pathological conditions. **Material and methods.** Of the 100 study participants, 61 patients were selected for clinical and molecular analysis, including gene expression assessment, and were divided into 2 groups: the main group, patients with very high CV risk (n = 43), and the comparison group, individuals without a history of CV disease (n = 18). In those examined using the PCR method, an assessment was made of the relative expression level of *SERPINE1, FGB, ITGA2* and *ITGB3* genes associated with impaired hemostasis in patients with CV pathology. **Results**. In patients with very high CV risk, the relative expression level of the *SERPINE1* and *ITGB3* genes is higher than in the comparison group. The *ITGB3* gene mRNA content is significantly higher in patients with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and multivessel coronary artery disease, the *SERPINE1* gene mRNA – in patients 60 years of age and younger, with reduced LVEF, two-vessel coronary artery disease and right coronary artery stenting. **Conclusions.** A significant increase in the relative expression level of *ITGB3* and *SERPINE1* genes was found compared to the background actin isoform used as a load control (*ACTB*) in patients with very high CV risk, including those with recurrent CV events. The expression level of these genes and the rate of its achievement in the group of patients with multifocal coronary artery disease and reduced LVEF, apparently, can be considered as a universal marker of the severity of CV diseases in patients with very high CV risk.

Key words: cardiovascular diseases, very high cardiovascular risk, relative level of gene expression, *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*.

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

Correspondence author. Usmanova A.F., e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru

Citation. Usmanova A.F., Mayanskaya S.D., Kravtsova O.A., Khaitova Sh.T., Gubanova M.E. Expression of genes associated with hemostasis disorders in patients with very high cardiovascular risk. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):282–290. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250526

Введение

В настоящее время, несмотря на постоянное усовершенствование системы оказания неотложной помощи, болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре смертности взрослого населения Российской Федерации [1], особой опасности подвержены пациенты категории очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска. Учитывая гетерогенность данной группы, создателями клинических рекомендаций Российского кардиологического общества предложено среди лиц очень высокого СС риска выделить группу экстремального СС риска [2]. Однако независимо от формулировки четких критериев выделения групп очень высокого и экстремального СС риска, а также адекватной его коррекции, причины прогрессирования СС заболеваний у целого ряда пациентов по-прежнему продолжают широко обсуждаться. Это заставляет специалистов осуществлять поиск новых фенотипических и генетических предикторов, ассоциированных с их неблагоприятными исходами [3]. Особенно большое внимание уделяется изучению вопросов эпигенетики, а именно влиянию экспрессии генов-кандидатов, кодирующих белки-активаторы системы гемостаза, в зависимости от тяжести СС заболевания [4].

Так, в современной литературе все чаще появляются данные о довольно тесных ассоциациях генов *SERPINE1*, *FGB, ITGA2*, *ITGB3*, кодирующих соответственно ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), бета-полипептидную цепь фибриногена, интегрин альфа-2 (маркер тромбоцитарного рецептора к коллагену) и интегрин бета-3 (маркер тромбоцитарного рецептора к фибриногену), с тяжестью течения и развитием болезней системы кровообращения; а также об их значении как основных показателей, отражающих антифибринолитический потенциал крови, так как, по-видимому, именно данная группа генов ассоциирована с развитием мультифокального поражения коронарного русла, атеротромботических осложнений, а также инициацией систолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [4].

Следует отметить, что СС заболевания могут протекать бессимптомно, развиваясь задолго до возникновения первых клинических проявлений, прогрессирование которых нередко связано со спецификой образа жизни и условиями внешней среды. Причем взаимодействие этих двух групп

факторов с наследственной предрасположенностью с большой вероятностью ускоряют процессы антиципации и возникновения клинических симптомов болезней системы кровообращения, что может явиться предиктором преждевременной смерти. Однако полиморфизм генов-ответчиков далеко не всегда коррелирует с тяжестью того или иного состояния и во многом зависит от их активности или экспрессии.

В связи со сказанным выше, для оценки прогноза СС событий, целью данной работы явилось определение экспрессии генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением гемостаза, у пациентов очень высокого риска.

Материал и методы

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Казанского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 10 от 21.11.2023)

Набор больных проводился с января 2023 г. по февраль 2024 г. в отделении кардиологии Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан. Включение пациентов в исследование, в том числе на генетическое тестирование, осуществлялось после получения информированного согласия, из 100 человек для проведения генетического анализа отобран 61 больной. Основную группу составили 43 пациента очень высокого и экстремального СС риска (лица с документированным острым поражением коронарных артерий, имеющие факт проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и/или аортокоронарного шунтирования) в возрасте от 30 до 85 лет. В группу сравнения вошли 18 человек без кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе в возрасте от 35 до 49 лет. На каждого участника исследования заполнялась индивидуальная карта с указанием пола, возраста, даты верификации СС события, рецидивов, наследственной отягощенности (заболевание, степень родства), полного объема принимаемых лекарственных препаратов. Были проведены общеклинический осмотр, оценка лабораторных и инструментальных показателей, а также результатов коронарной ангиографии и чрескожной транслюминальной коронарная ангиопластики со стентированием (КАГ + ЧТКАС).

Генетическое тестирование выполнено на кафедре биохимии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет». Для его проведения из локтевой вены забирали 5 мл цельной крови в стерильные пластиковые пробирки, содержащие 50 мкл 0,5М ЭДТА (pH 8,0) в качестве антикоагулянта. Относительный уровень экспрессии целевых генов (*SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2*, *ITGB3*) определяли с помощью количественного ПЦР-анализа в реальном времени на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США) на основе TaqMan-технологии с использованием коммерческих наборов смеси праймеров и зондов (Applied BioSystems, США). При оценке относительного уровня экспрессии генов (RQ) использовали метод $2^{-\Delta\Delta CT}$. Содержание кДНК, соответствующей транскриптам целевых и референсных генов, определяли по разности количества циклов, необходимого для того, чтобы флуоресценция достигала порогового уровня (Ct) для каждого образца (ΔCt). Уровень экспрессии целевых генов оценивали относительно референсного гена бета-актина (*ACTB*). ΔΔCt (количество циклов, которое необходимо для достижения порога RQ), рассчитывали как разность ΔCt исследуемой группы и ΔCt группы контроля. Данный метод позволяет определить, во сколько раз меняется экспрессия исследуемых генов у целевой группы по сравнению с группой сравнения. RQ группы сравнения принимали равным единице. Расчет для каждого конкретного пациента проводили по отношению к фоновой экспрессии *ACTB*, переведенный в проценты.

Количественные данные, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений (M ± SD). Поскольку распределение показателя ΔΔCt отличалось от нормального, значения представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Различие между группами определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни, для анализа качественных признаков применяли критерий χ^2. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Возраст пациентов очень высокого СС риска составлял 65,5 ± 16,5 года (от 43 до 82 лет), их клиническая характеристика представлена в табл. 1. В качестве повторного СС события в 9,7 % случаев у них наблюдалось острое нарушение мозгового кровообращения, у остальных – инфаркт миокарда (ИМ). Более половины пациентов имели многососудистое поражение коронарных артерий (КА), 9,7 % из них были направлены на аортокоронарное шунтирование, остальным проводилось стентирование инфаркт-зависимой артерии, чаще всего – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) (41,9 %). Выявлено статистически значимое повышение экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* (табл. 2), и для дости-

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов очень высокого СС риска на момент поступления*

Table 1. *Clinical characteristics of patients with very high cardiovascular risk at admission*

Показатель	Доля пациентов, %
Количество мужчин, %	76,9
Количество женщин, %	23,1
Систолическое артериальное давление:	
до 140 мм рт. ст.	51,6
141–179 мм рт. ст.	32,3
180 мм рт. ст. и более	16,1
ФВ ЛЖ:	
50 % и более	50,00
40–49 %	38,46
39 % и менее	11,54
Уровень общего холестерина:	
до 5 ммоль/л	64,5
более 5 ммоль/л	35,5
Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности:	
до 1,4 ммоль/л	7,69
1,5–2,0 ммоль/л	11,54
2,01–3,0 ммоль/л	38,42
3,01 и более ммоль/л	42,35
Объем поражения коронарного русла:	
многососудистое	58,1
двухсосудистое	29,0
односсудистое	12,9
Количество СС событий:	
первичное	71,9
повторное	28,1
в том числе рецидивы в течение двух лет	18,5
ЧТКАС:	
правая КА (ПКА)	19,3
ПМЖВ левой КА (ЛКА)	41,9
огибающая ветвь (ОВ) ЛКА	22,6
без стентирования	16,2
Сахарный диабет	14,8

Примечание. СС события – острый коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2. *Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска*

Table 2. *The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk*

Показатель	*SERPINE1*	*FGB*	*ITGA2*	*ITGB3*
RQ	3,35* [2,81; 4,00]	0,00 [–0,36; 0,33]	0,68 [0,56; 0,87]	5,02** [2,98; 7,56]
ΔΔCt	–1,74** [–2,01; 5,07]	8,73 [7,40; 10,86]	2,21 [0,30; 4,44]	–2,39** [–2,92; 6,57]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

жения порога экспрессии этих генов требовалось существенно меньше циклов ΔΔCt, чем в случае *FGB* и *ITGA2*.

Следующий этап исследования заключался в анализе экспрессии исследуемых генов в зависимости от возраста, величины ФВ, количества пораженных и стентированных КА. Для этого все пациенты были разделены на две группы согласно возрасту: ≤ 60 лет и > 60 лет. Установлено, что лица очень высокого СС риска старше 60 лет имели многососудистое поражение КА, им чаще проводилось стентирование ПМЖВ (табл. 3). У более молодых людей выявлено существенное увеличение экспрессии гена *SERPINE1* (табл. 4); *ITGA2* и *ITGB3* также имели высокий уровень относительной экспрессии, но без значимой разницы в сравниваемых группах. При разделении пациентов очень высокого СС риска согласно величине ФВ ЛЖ на две группы (< 50 % и ≥ 50 %) обнаружено, что ФВ ЛЖ < 50 % наблюдалась у пациентов более старшего возраста с многососудистым поражением КА (см. табл. 3). Тенденция к наличию более высокого показателя RQ и меньшего количества циклов до достижения порогового уровня экспрессии генов *SERPINE1*, *FGB* и *ITGA2* также отмечалось у пациентов с ФВ ЛЖ < 50 %, для гена *ITGB3* достигшая статистической значимости.

В дальнейшем пациенты были разделены в зависимости от объема поражения коронарного русла (табл. 5); среди лиц с поражением трех и более КА большую часть составляли мужчины с повторными СС событиями, ПМЖВ ЛКА у них была стентирована чаще, а ОВ ЛКА – реже, чем при одно- и двусосудистом поражении. Относительный уровень экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* многократно повышался в группе пациентов с многососудистым поражением КА относительно группы сравнения (табл. 6), что свидетельствовало о довольно высокой активности генов, отвечающих за гемостаз, при тяжелом поражении коронарного русла. Также у этих больных относительный уровень экспрессии генов *SERPINE1* и *ITGB3* был статистически значимо выше, чем у

Таблица 3. *Клиническая характеристика пациентов очень высокого СС риска в зависимости от возраста и ФВ ЛЖ*

Table 3. *Clinical characteristics of patients with very high cardiovascular risk depending on age and on left ventricle ejection fraction*

Показатель	≤ 60 лет (*n* = 11)	> 60 лет (*n* = 32)	ФВ ЛЖ ≤ 50 % (*n* = 21)	ФВ ЛЖ ≥ 50 % (*n* = 22)
Возраст, лет	54,0 ± 2,84*	70,0 ± 3,31	68,9 ± 4,16*	62,0 ± 5,18
Количество мужчин, *n* (%)	9 (20,9)	20 (46,5)	17 (39,5)	14 (32,5)
Количество женщин, *n* (%)	2 (4,7)	12 (27,9)	4 (9,3)	8 (18,7)
Повторные СС события, *n* (%)	4 (9,8)	6 (14,6)	17 (41,5)	16 (39)
ФВ ЛЖ, %	53 [46; 60]	49 [43; 55]	41* [36; 45]	59 [56; 63]
ЧТКАС ПМЖВ, *n* (%)	1* (2,4)	19 (46,3)	12 (29,3)	9 (21,9)
ЧТКАС ПКА, *n* (%)	3 (7,3)	7 (17,1)	5 (12,2)	6 (14,6)
ЧТКАС ОВ, *n* (%)	6* (14,6)	4 (9,75)	4 (9,8)	4 (9,8)
Однососудистые стенозы, *n* (%)	3 (7,3)	5 (12,9)	2 (4,9)	6 (14,6)
Двусосудистые стенозы, *n* (%)	6* (14,6)	6 (14,6)	7 (17,1)	9 (21,9)
Многососудистые стенозы, *n* (%)	1* (2,4)	19 (46,3)	12* (29,3)	5 (12,2)

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя лиц старше 60 лет статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 4. *Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска в зависимости от возраста*

Table 4. *The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk depending on age*

Ген	Показатель	≤ 60 лет (*n* = 11)	> 60 лет (*n* = 32)	ФВ ЛЖ ≤ 50 % (*n* = 21)	ФВ ЛЖ ≥ 50 % (*n* = 22)
*SERPINE*1	RQ	7,34* [6,38; 9,96]	1,40 [0,58; 1,53]	3,88 [0,67; 9,13]	2,88 [0,57; 11,92]
	ΔΔCt	–2,88** [–5,72; 1,08]	–0,48 [–0,60; 1,09]	–1,95 [–3,83; 1,08]	–1,53 [–2,72; 1,27]
FGB	RQ	0,80 [0,66; 0,86]	0,22 [0,06; 0,78]	0,89 [0,71; 0,94]	0,11 [0,06; 0,75]
	ΔΔCt	0,32 [0,29; 1,70]	2,19 [0,72; 4,71]	0,16 [0,05; 1,29]	3,22 [0,79; 5,65]
ITGA2	RQ	2,21 [0,87; 10,7]	0,45 [0,08; 0,98]	2,71 [0,89; 10,9]	0,18 [0,07; 0,94]
	ΔΔCt	–1,14 [–3,32; 0,07]	1,14 [–1,25; 8,26]	–1,43 [–2,45; 1,42]	2,45 [0,07; 10,14]
*ITGB*3	RQ	3,41 [0,82; 11,60]	1,61 [0,84; 10,60]	5,84* [0,09; 11,32]	0,74 [0,72; 1,05]
	ΔΔCt	–1,76 [–9,14; –1,15]	–0,68 [–2,04; 5,03]	–2,54** [–4,25; 0,35]	0,42 [–2,92; 7,40]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы сравнения: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

Таблица 5. *Клиническая характеристика пациентов очень высокого СС риска в зависимости от объема поражения КА*

Table 5. *Clinical characteristics of patients with very high cardiovascular risk depending on the lesion volume of coronary arteries*

Количество пораженных КА	Однососудистые стенозы (*n* = 11)	Двусосудистые стенозы (*n* = 13)	Многососудистые стенозы (*n* = 19)
Возраст, лет	71 ± 7	62 ± 7	67 ± 4
Количество мужчин, *n* (%)	5 (11,6)	10* (23,3)	15* (34,9)
Количество женщин, *n* (%)	6 (13,9)	3* (6,9)	4* (9,4)
Повторные СС события, *n* (%)	1 (2,4)	5 (12,2)	9* (21,9)
ЧТКАС ПМЖВ ЛКА, *n* (%)	4 (9,8)	4 (9,8)	11*,# (26,8)
ЧТКАС ПКА, *n* (%)	2 (4,9)	4 (9,8)	4 (9,8)
ЧТКАС ОВ ЛКА, *n* (%)	4 (9,8)	5 (12,2)	2*,# (4,9)

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от соответствующих показателей пациентов с одно- (*) и двусосудистым поражением (#).

Таблица 6. *Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска в зависимости от объема поражения коронарного русла*

Table 6. *The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk depending on the volume of coronary artery damage*

Ген	Показатель	Однососудистые стенозы (n = 11)	Двусосудистые стенозы (n = 13)	Многососудистые стенозы (n = 19)
SERPINE1	RQ	13,86 [3,25; 14,10]	0,46* [0,62; 1,32]	14,65$^{\#}$ [6,66; 15,20]
	ΔΔCt	–3,79 [–11,32; 10,15]	1,12 [–0,72;1,76]	–3,87 [–4,69; 11,31]
FGB	RQ	0,064 [0,061; 0,127]	0,29 [0,06; 1,38]	0,71 [0,64; 1,49]
	ΔΔCt	3,95 [0,97; 14,81]	1,76 [0,68; 1,86]	0,49 [0,38; 1,15]
ITGA2	RQ	0,58 [0,08; 1,73]	0,44 [0,08; 1,69]	1,19 [0,78; 1,74]
	ΔΔCt	0,79 [0,1; 3,81]	1,17 [0,74; 3,74]	–0,26 [–3,38; –1,82]
ITGB3	RQ	0,40 [0,08; 1,64]	1,24 [0,84; 1,76]	8,42*$^{,\#}$ [8,03; 19,07]
	ΔΔCt	1,32 [0,52; 4,14]	–0,31 [–0,52; 1,78]	–3,07 [–5,75; 6,53]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов с одно- (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$) и двусосудистым поражением (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$).

лиц с одно- и двусосудистым поражением, и, соответственно, для достижения их пороговой экспрессии требовалось меньше циклов.

При оценке уровня экспрессии генов в зависимости от вида стентированной артерии были получены довольно противоречивые результаты (табл. 7). Так, у лиц со стентированными ПМЖВ и ОВ ЛКА RQ гена *ITGB3* был статистически значимо или на уровне тенденции выше, чем в группе со стентированной ПКА, что, вероятно, также сопоставимо с высокой активностью генов гемостаза в более тяжелой группе (пациенты с осложнениями острого ИМ). Однако уровень экспрессии *SERPINE1*, наоборот, был значимо больше у пациентов со стентированной ПКА, чем в группах ПМЖВ и ОВ ЛКА.

Обсуждение

Оценке гемостаза у пациентов очень высокого и экстремального СС риска уделяется большое внимание. Атеротромбоз играет ключевую роль в развитии СС катастроф, что заставляет осуществлять поиск его новых маркеров и предикторов. Общепринятые биохимические параметры и показатели коагулограммы, такие как уровень фибриногена, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, не дают полной информации о процессах, связанных с нарушением гемостаза у этих пациентов, в связи с чем важнейшее значение играет изучение особенностей генотипов, контролирующих развитие атеротромбоза в КА. На сегодняшний день активно изучаются полиморфные варианты генов, ответственных за гемостатическое равновесие в

Таблица 7. *Уровень экспрессии генов, контролирующих гемостаз, у пациентов очень высокого СС риска в зависимости от вида стентированой КА*

Table 7. *The level of expression of genes controlling hemostasis in patients with very high cardiovascular risk depending on the type of stented coronary artery*

Ген	Показатель	ЧТКАС ПМЖВ ЛКА (n = 20)	ЧТКАС ОВ ЛКА (n = 11)	ЧТКАС ПКА (n = 12)
SERPINE1	RQ	2,55 [0,61; 9,56]	2,97 [0,65; 8,74]	8,86*$^{,\#}$ [4,42; 15,84]
	ΔΔCt	–1,34 [–2,59; 1,32]	–1,57 [–4,06; 1,13]	–3,14*$^{,\#}$ [–5,32; 14,58]
FGB	RQ	1,00 [0,70; 3,24]	0,64 [0,06; 0,87]	0,03 [0,01; 0,07]
	ΔΔCt	–0,004 [–0,03; 1,05]	0,63 [0,54; 1,02]	5,02 [4,71; 6,34]
ITGA2	RQ	1,80 [0,86; 1,84]	1,67 [0,86; 1,96]	0,07 [0,06; 0,10]
	ΔΔCt	–0,84 [–2,45; 2,17]	–0,73 [–3,32; 5,57]	3,82 [–0,67; 10,06]
ITGB3	RQ	5,39 [0,83; 12,38]	5,17 [0,84; 12,26]	0,33*$^{,\#}$ [0,06; 1,07]
	ΔΔCt	–2,43 [–4,39; 4,12]	–2,37 [–9,14; 4,13]	1,59 [–1,68; 9,46]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов с ЧТКАС ПМЖВ ЛКА (*) и ОВ ЛКА (#).

системе свертывания [5–8], однако эпигенетические исследования по изучению их экспрессии ограничены, что определяет актуальность настоящей работы.

Продукты генов *SERPINE1*, *FGB*, *ITGA2* и *ITGB3*, согласно данным мировой статистики, в большой степени ассоциированы с нарушением гемостаза у пациентов с кардиоваскулярной патологией [9]. На основании определения относительного уровня экспрессии RQ и количества циклов амплификации генов, необходимых для регистрации пороговой экспрессии ΔΔCt, нами выявлено повышение активности как минимум двух из четырех изученных генов – *SERPINE1* и *ITGB3*. Вернемся к данным клинических исследований, доказывающих их значимость. Так, группа R.D. Rosenberg et al. определила, что тканевой и урокиназный активаторы плазминогена в сочетании с тромбомодулином служат факторами эндогенной протекции от тромбоза в коронарном кровообращении, а значит, гиперпродукция PAI-1 увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф [10]. Одной из задач настоящей работы был поиск генетических факторов, влияющих на возникновение ОКС у пациентов в возрасте до 60 лет. В результате выявлена гиперэкспрессия PAI-1 у этой группы больных, что согласуется с исследованием A. Hamsten et al. [11], где избыток PAI-1 был определен у молодых мужчин и женщин, перенесших острый ИМ. Любопытно, что гиперсекреция PAI-1 наблюдается и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [12], что перекликается с выводами работ B.E. Sobel et al., а гипергликемия в свою очередь усиливает атерогенез.

Появление и прогрессирование атеросклеротического поражения КА зависит от свойств артериальной стенки, таких как размер бляшки, скорость коронарного кровотока и восприимчивость эндотелия к факторам свертывания крови [12]. Большую роль в процессе адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия отводят семейству интегринов, в том числе такому его представителю, как ITGB3 [13] – одному из основных рецепторов на поверхности кардиомиоцитов. Так, в исследовании R.K. Sharma et al. определена роль ITGB3 как основного интегрина, способствующему миграции гладкомышечных клеток. Собственно гиперсекрецию ITGB3 можно рассматривать в качестве ключевого фактора диффузного поражения КА [14]. Нами установлено статистически значимое повышение экспрессии *ITGB3* у пациентов очень высокого риска, с поражением коронарного русла, перенесших острый ИМ, ее активность зависела от возраста, ФВ ЛЖ, объема пораженных артерий, а также стентирования ПКА. Зарегистрировано два случая летального исхода с развитием тяжелых осложнений острого ИМ у пациентов в старшей возрастной группе, смерть одного из пациентов наступила вследствие острого ИМ, осложненного кардиогенным шоком. В данном случае биомаркеры коагуляционного синдрома, такие как содержание фибриногена, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, не показали диагностическую значимость, особенно учитывая то, что больные получали антиагрегантную и антикоагулянтную терапию. Обнаружена гиперэкспрессия всех исследуемых генов умершего, тогда как у пациентов, заболевание которых завершилось благоприятно, но протекало также с развитием острой левожелудочковой недостаточности, выявлена гиперэкспрессия двух из четырех генов – *SERPINE1* и *ITGB3*, что свидетельствует об их высокой прогностической значимости.

Заключение

В ходе выполненного исследования выявлено значимое повышение уровня относительной экспрессии генов *ITGB3* и *SERPINE1* у пациентов очень высокого риска, в том числе с рецидивирующими СС событиями. Это может свидетельствовать в пользу наличия гораздо большего, чем в норме, числа копий их продуктов на мембранах тромбоцитов. Данный факт, по-видимому, свидетельствует о большей активности *ITGB3* и *SERPINE1* по сравнению с другими исследуемыми генами, что, вероятно, является причиной высокого риска тромбообразования у данной категории пациентов и способствует развитию СС осложнений. Учитывая высокий уровень экспрессии данных генов и скорость ее достижения у больных с мультифокальным поражением КА и сниженной ФВ ЛЖ, *ITGB3* и *SERPINE1*, по-видимому, могут рассматриваться как универсальные маркеры тяжести течения СС заболеваний у пациентов очень высокого риска, а дальнейшее увеличение выборки будет способствовать персонификации прогнозирования исходов кардиоваскулярной патологии.

Список литературы / References

1. Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В., Константинова Е.В., Никулина Н.Н., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекян Б.Г., … Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Рос. кардиол. ж.* 2025;30(3): 6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306

Averkov O.V., Arutyunyan G.K., Duplyakov D.V., Konstantinova E.V., Nikulina N.N., Shakhnovich R.M.,

Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., … Yakushin S.S. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(3):6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306

2. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемия.* 2020;1(1):7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovsky M.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., … Yakushin S.S. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleros i dyslipidemiya = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;1(1):7–40. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

3. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer C., Bjarnason-Wehrens B., Dendale P., Gaita D., McGee H., Mendes M., Niebauer J., Zwisler A.O., Schmid J.P.; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010;17(1):1–17. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283313592

4. Плехова Н.Г., Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Елисеева В.С. Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертонии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2022;21(1):2874. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2874

Plekhova N.G., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Eliseeva V.S. Single nucleotide substitution in the matrix metalloproteinase 9 gene hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District. *Kardiovaskulyarnaya terapiya I profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(1):2874 [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2874.

5. Placencio V.R., DeClerck Y.A. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: rational and insight for future therapeutic testing. *Cancer Res*. 2015;75(15):2969–2974. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876

6. Divella R., Daniele A., Abbate I., Savino E., Casamassima P., Sciortino G., Simone G., Gadaleta-Caldarola G., Fazio V., Gadaleta C.D., Sabbà C., Mazzocca A. Circulating levels of PAI-1 and SERPINE1 4G/4G polymorphism are predictive of poor prognosis in HCC patients undergoing TACE. *Transl. Oncol*. 2015;8(4):273–278. doi: 10.1016/j.tranon.2015.05.002

7. Zhang X., Cai X., Pan J. Correlation between *PAI-1* gene 4G/5G polymorphism and the risk of thrombosis in ph chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2020;26:1076029620935207. doi: 10.1177/1076029620935207

8. Onalan O., Balta G., Oto A., Kabakci G., Tokgozoglu L, Aytemir K., Altay C., Aytemiz G., Nazli N. Plasminogen activator inhibitor-1 4G4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008;26(3):211–217. doi: 10.1007/s11239-007-0083-z

9. Sukhija R., Fahdi I., Garza L., Fink L., Scott M., Aude W., Pacheco R., Bursac Z., Grant A., Mehta J.L. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome. *Am. J. Cardiol*. 2007;99(7):879–884. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.032

10. Rosenberg R.D., Arid W.C. Vascular-bed–specific hemostasis and hypercoagulable states. *N. Engl. J. Med*. 1999;340(20):1555–1564. doi: 10.1056/NEJM199905203402007

11. Hamsten A., Wiman B., Faire U., Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med*. 1985;313(25):1557–1563. doi: 10.1056/NEJM198512193132501

12. Sobel B.E., Woodcock-Mitchell J., Schneider D.J., Holt R.E., Marutsuka K., Gold H. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients. *Circulation.* 1998;97(22):2213–2221. doi: 10.1161/01.cir.97.22.2213

13. Sharma R.K., Voelker D.J., Sharma R., Reddy H.K., Dod H., Marsh J.D. Evolving role of platelet function testing in coronary artery interventions. *Vasc. Health. Risk Manag*. 2012;8:65–75. doi: 10.2147/VHRM.S28090

14. Sheikhvatan M., Boroumand M.A., Behmanesh M., Ziaee S., Cheraghee S. Integrin *Beta 3* gene polymorphism and risk for myocardial infarction in premature coronary disease. *Iran. J. Biotechnol*. 2019;17(2):79–88. doi: 10.21859/ijb.1921

Сведения об авторах:

Усманова Айгуль Фаритовна, ORCID: 0000-0001-8850-1843, e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru
Маянская Светлана Дмитриевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6701-5395, e-mail: smayanskaya@mail.ru
Кравцова Ольга Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4227-008X, e-mail: okravz@yandex.ru
Хаитова Шабнам Турсуновна, ORCID: 0009-0008-5359-5315, e-mail: s.khaitova69@gmail.com
Губанова Мария Егоровна, ORCID: 0009-0008-1689-0489, e-mail: masha-0502@mail.ru

Information about the authors:

Aigul F. Usmanova, ORCID: 0000-0001-8850-1843, e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru
Svetlana D. Mayanskaya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6701-5395, e-mail: smayanskaya@mail.ru
Olga A. Kravtsova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4227-008X, e-mail: okravz@yandex.ru
Shabnam T. Khaitova, ORCID: 0009-0008-5359-5315, e-mail: s.khaitova69@gmail.com
Maria E. Gubanova, ORCID: 0009-0008-1689-0489, e-mail: masha-0502@mail.ru

Поступила в редакцию 25.12.2024
После доработки 04.07.2025
После повторной доработки 23.09.2025
Принята к публикации 24.09.2025

Received 25.12.2024
Revision received 4.07.2025
Second revision received 23.09.2025
Accepted 24.09.2025

УДК 614.33-006.6 DOI: 10.18699/SSMJ20250527
Оригинальное исследование / Research article

Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака ободочной кишки у коморбидных пациентов

В.М. Кулушев[1], А.В. Шабунин[1, 3], З.А. Багателия[1, 3], Д.Н. Греков[1, 3], С.С. Лебедев[1], К.С. Титов[1, 2], Н.Ю. Соколов[1], М.С. Лебедько[1], А.Ю. Лукин[3], А.С. Шаренкова[1]

[1] Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина
125284, г. Москва, 2-й Боткинский п-д, 5

[2] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

[3] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Резюме

Рак ободочной кишки является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. У большинства пациентов выявляется местно-распространенный процесс, что требует тщательного подбора оптимальной тактики ведения. В этой связи в клиническую практику активно внедряется неоадъювантная химиотерапия (НАХТ). Цель исследования – оценить эффективность НАХТ у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки. **Материал и методы.** Исследование носило проспективный рандомизированный характер, в него включено 254 пациента с местно-распространенным раком ободочной кишки (cT4N0M0, cT1-4N1-2M0). У 96,5 % больных выявлялись различные сопутствующие заболевания. В финальный анализ вошло 53 пациента из группы НАХТ + АХТ и 98 пациентов, получающих только АХТ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения RStudio (версия 2024.12.1+563) на языке программирования R. **Результаты.** Прогрессирование заболевания значительно чаще отмечалось у пациентов, получающих НАХТ + АХТ по сравнению с пациентами из группы АХТ: 35,3 и 19,6 % соответственно (p = 0,036). Помимо этого у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, прогрессирование наступало быстрее, чем у пациентов, получающих только АХТ: медиана времени без прогрессирования составила 10,0 и 12,0 месяцев соответственно (p = 0,033). Трехлетняя безрецидивная выживаемость была меньше в группе НАХТ + АХТ, чем у пациентов, которым на первом этапе выполнялось оперативное лечение с последующей АХТ– 40 и 76 % соответственно (p = 0,000). Регрессионный анализ Кокса показал, что использование НАХТ на первом этапе лечения у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки увеличивает риск прогрессирования в 3,912 раза независимо от стадии заболевания (отношение рисков 3,912; 95%-й доверительный интервал 1,859–8,232; p < 0,001). **Заключение.** Коморбидным пациентам с местно-распространенным раком ободочной кишки на первом этапе лечения наиболее целесообразно выполнять оперативное вмешательство без предварительного проведения НАХТ, которая ассоциирована с большим риском прогрессирования заболевания независимо от стадии. Полученные результаты могут быть связаны с увеличением времени до операции на фоне выполнения НАХТ, что создает потенциальное временное «окно» для поддержания опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, коморбидность, неоадъювантная химиотерапия, местно-распространенный рак, коморбидные пациенты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Шаренкова А.С., e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru

Для цитирования. Кулушев В.М., Шабунин А.В., Багателия З.А., Греков Д.Н., Лебедев С.С., Титов К.С., Соколов Н.Ю., Лебедько М.С., Лукин А.Ю., Шаренкова А.С. Роль неоадъювантной химиотерапии в лечении местно-распространенного рака ободочной кишки у коморбидных пациентов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):291–300. doi: 10.18699/SSMJ20250527

The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced colon cancer in comorbid patients

V.M. Kulushev[1], A.V. Shabunin[1, 3], Z.A. Bagatelia[1, 3], D.N. Grekov[1, 3], S.S. Lebedev[1], K.S. Titov[1, 2], N.Yu. Sokolov[1], M.S. Lebedko[1], A.Yu. Lukin[3], A.S. Sharenkova[1]

[1] S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department
125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 5

[2] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumb
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

[3] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia
125993, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1

Abstract

Colon cancer is one of the most common cancers in the world. In most patients, a locally advanced process is detected, which requires careful selection of optimal management tactics. In this connection, neoadjuvant chemotherapy (NACHT) is being actively introduced into clinical practice. Aim of the study was to evaluate the effectiveness of NACHT in comorbid patients with locally advanced colon cancer. **Material and methods.** The study was prospective and randomized, it included 254 patients with locally advanced colon cancer (cT4N0M0, cT1-4N1-2M0). Various comorbidities were detected in 96.5 % of patients. The final analysis included 53 patients from the NACHT + ACHT group and 98 patients receiving only ACHT. Statistical data processing was performed using RStudio software (version 2024.12.1+563) in the R programming language. **Results.** Disease progression was significantly more frequent in patients receiving NACHT + ACHT compared to patients in the ACHT group: 35.3 and 19.6 %, respectively ($p = 0.036$). In addition, patients receiving NACHT + ACHT progressed faster than patients receiving ACHT only: the median time without progression was 10.0 and 12.0 months, respectively ($p = 0.033$). The 3-year relapse-free survival rate was lower in the NACHT + ACHT group than in patients who underwent surgery followed by ACHT at the first stage – 40 and 76 %, respectively ($p = 0,000$). Cox regression analysis showed that the use of NACHT at the first stage of treatment in comorbid patients with locally advanced colon cancer increases the risk of progression by 3.912 times, regardless of the stage of the disease (hazard ratio = 3.912; 95 % confidence interval 1.859–8.232; $p < 0.001$). **Conclusions.** For comorbid patients with locally advanced colon cancer, it is most advisable to perform surgery at the first stage of treatment without prior NACHT, which is associated with a higher risk of disease progression regardless of the stage. The obtained results may be related to the increased time to surgery due to the administration of NACHT, which creates a potential temporal "window" for the maintenance of the tumor process.

Key words: colon cancer, comorbidity, neoadjuvant chemotherapy, locally advanced cancer, comorbid patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Sharenkova A.S., e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru
Citation. Kulushev V.M., Shabunin A.V., Bagatelia Z.A., Grekov D.N., Lebedev S.S., Titov K.S., Sokolov N.Yu., Lebedko M.S., Lukin A.Yu., Sharenkova A.S. The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced colon cancer in comorbid patients. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):291–300. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250527

Введение

Рак ободочной кишки представляет собой глобальную проблему для здравоохранения всего мира в связи с его высокой распространенностью, в том числе среди лиц молодого возраста. По данным Международного агентства по изучению рака, новообразования ободочной кишки занимают 4-е место в структуре распространенности онкологических заболеваний (5,7 % от всех онкологических заболеваний) и 5-е место в структуре смертности (5,5 % от всех онкологических заболеваний) [1]. В Российской Федерации на долю рака ободочной кишки приходится 7,1 % случаев (5-е место). Прирост заболеваемости с 2013 по 2023 г. составил 24,2 % [2]. При этом по данным на 2023 г. только у 16,9 % отмечается I стадия заболевания, в то время как у 56,8 % – II–III стадия, а у 25,4 % – IV стадия [3]. Таким образом, более половины пациентов при выявлении рака ободочной кишки могут иметь местно-распространенный процесс, что требует тщательного подбора наиболее оптимальной тактики ведения.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, при резектабельном местно-распространенном раке ободочной кишки при отсутствии абсолютных противопоказаний на первом этапе пациентам рекомендуется проводить хирургическое лечение, а при наличии ряда показаний – адъювантную химиотерапию (АХТ) с целью снижения риска локального рецидивирования, прогрессирования и увеличения общей выживаемости пациентов [4]. В последние годы в клиническую практику активно внедряется неоадъювантная химиотерапия (НАХТ), показавшая эффективность при других новообразованиях желудочно-кишечного тракта – раке прямой кишки, пищевода, желудка [5–8].

Целесообразность использования НАХТ при местно-распространенном раке ободочной кишки все еще остается предметом активного обсуждения. С одной стороны, она может приводить к увеличению частоты достижения отрицательного хирургического края, снижению выявления лимфатических узлов с метастазами, контролю системного метастазирования [9–12]. Так, исследования FoxTROT и PRODIGE22 продемонстрировали, что НАХТ с использованием режимов FOLFOX или CAPOX способствуют уменьшению стадии заболевания, увеличению R0-резекций [13]. С другой стороны, НАХТ в случае плохого ответа может поддерживать дальнейший опухолевых рост с возникновением осложнений в виде обструкции и перфораций, требующих экстренного оперативного лечения. Помимо этого, не исключается отдаленное метастазирование первичной опухоли в процессе проведения НАХТ, которая сама по себе увеличивает время до выполнения операции [14].

Ряд исследований показывает преимущества НАХТ [13, 15, 16], однако эффективность в отношении выживаемости все еще остаются не до конца понятной в связи с гетерогенностью представленных данных. Отдельного внимания заслуживает изучение применения НАХТ у коморбидных пациентов. Наличие сопутствующих заболеваний может ограничивать использование ХТ в связи с высоким риском их декоменсации [17, 18], которая приводит к невозможности выполнения или отсрочке оперативного вмешательства для коррекции соматического статуса, что создаст временное «окно» для прогрессирования опухолевого процесса [19].

В марте 2023 г. опубликован протокол международного исследования III фазы FoxTROT2 и FoxTROT3, сосредоточенный на оценке эффективности НАХТ у пожилых коморбидных пациентов для дальнейшего подбора персонализированного лечения с учетом соматического статуса [20, 21]. Однако результаты данного исследования все еще не представлены. Таким образом, еще раз подчеркивается актуальность и необходимость подбора наиболее эффективных и безопасных методов лечения для коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности НАХТ у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки.

Материал и методы

Исследование носило проспективный рандомизированный характер, в него включено 254 пациента с местно-распространенным раком ободочной кишки (cT4N0M0, cT1-4N1-2M0). У 66,1 % пациентов отмечалась II стадия заболевания, у 33,9 % – III стадия. У 96,5 % пациентов выявлялись различные сопутствующие заболевания: 2 и более – в 85 % случаев, 3 и более – в 70 %, 4 и более – в 49 %. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями оказались артериальная гипертония (68,9 %), ожирение (61,0 %), анемия (50,0 %), гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (32,3 %), ИБС (30,3 %).

На дооперационном этапе выполнялась рандомизация пациентов в соотношении 3 к 1 для выбора первого этапа лечения (оперативное лечение или назначение НАХТ в рамках первого этапа). Из 254 прооперированных 60 человек на первом этапе получали НАХТ, в то время как 194 пациента – оперативное лечение без НАХТ. После операции по показаниям назначалась АХТ. Из 60 больных, получавших НАХТ, 53 пациентам в послеоперационном периоде выполнялась АХТ (7 человек не имели показаний или отказались от проведения АХТ и были исключены из дальнейшего анализа). Из 194 пациентов, прооперированных на первом этапе, 98 получили АХТ (96 человек не имели показаний или отказались от проведения АХТ и были исключены из дальнейшего анализа). Схема исключения пациентов показана на рис. 1. В финальный анализ вошли 53 больных из группы НАХТ + АХТ и 98 пациентов из группы только АХТ (см. рис. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения RStudio (версия 2024.12.1+563) на языке программирования R. При проверке нормальности распределения количественных переменных с использованием критерия Колмогорова – Смирнова распределение переменных оказалось отличным от нормального. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей (Me

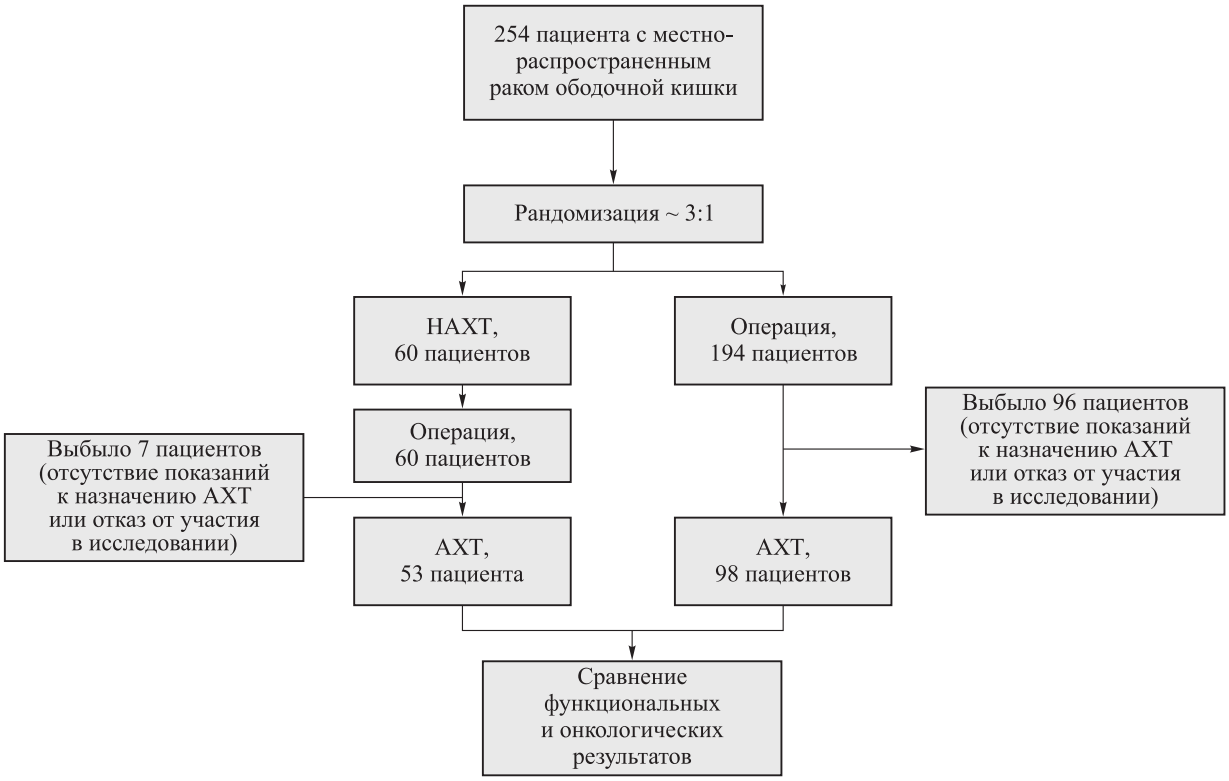


Рис. 1. *Схема отбора пациентов для сравнительной оценки эффективности лечения пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки из группы комбинированной ХТ (НАХТ + АХТ) и только АХТ*

Fig. 1. *Patient selection scheme for comparative evaluation of the treatment efficacy of patients with locally advanced colon cancer in the combined neoadjuvant and adjuvant chemotherapy group and adjuvant chemotherapy alone*

[Q1; Q3]), их сравнение в двух независимых выборках выполнялось при помощи критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) и частотных характеристик (%), их сравнение проводилось при помощи критериев χ^2, χ^2 с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. В ходе проведения сравнительных анализов различия считались статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Для оценки безрецидивной выживаемости в зависимости от ряда факторов проводился анализ выживаемости с построением кривых Каплана – Майера и расчетом апостериорного критерия Мантеля – Кокса. Для оценки влияния факторов на риск прогрессии рака ободочной кишки применялся регрессионный анализ Кокса с построением моделей пропорциональных рисков.

Результаты

Сравнительная характеристика пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки, получающих разные режимы химиотерапии, показана в табл. 1. Оказалось, что, несмотря на проведение рандомизации, пациенты из группы комбинированной НАХТ + АХТ статистически значимо чаще имеют III стадию заболевания, чем получающие только АХТ. Информация о прогрессировании была доступна для 97 пациентов из группы АХТ и для 51 пациента из группы НАХТ + АХТ, оно значительно чаще отмечалось у пациентов, получающих НАХТ + АХТ (см. табл. 1). Помимо этого, у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, быстрее наступало прогрессирование.

Поскольку в группу пациентов, получающих НАХТ + АХТ, попало больше больных с III стадией заболевания, чем в группу получающих только АХТ, что могло повлиять на онкологические результаты лечения, мы выполнили раздельный сравнительный анализ для каждой стадии по отдельности (табл. 2). Для пациентов со II стадией местно-распространенного рака ободочной кишки прогрессирование в двух группах оказалось сопоставимо, однако ВБП отличалось: как и в случае общей выборки пациентов, прогрессирование заболевания у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, наступало быстрее. Для пациентов с III стадией прогрессирование отмечалось чаще у получающих НАХТ + АХТ, и ВБП, как и в общей выборке пациентов, было меньше (см. табл. 2).

Таблица 1. *Сравнительная характеристика пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки, получающих разные режимы химиотерапии*

Table 1. *Comparative characteristics of patients with locally advanced colon cancer receiving different chemotherapy regimens*

Параметр	AXT, *n* = 98	HAXT + AXT, *n* = 53	*p*
Возраст, лет	67,5 [62,0; 71,0]	66,0 [60,0; 71,0]	0,339
Пол:			
мужской, % (*n*)	39,8 (39)	45,3 (24)	0,513*
женский, % (*n*)	60,2 (59)	54,7 (29)	
Стадия:			
II, % (*n*)	72,4 (71)	34,0 (18)	<0,001
III, % (*n*)	27,6 (27)	66,0 (35)	
Градация опухоли:			
G1-2, % (*n*)	87,4 (83)	79,2 (38)	0,299**
G3-4, % (*n*)	12,6 (12)	20,8 (10)	
Наличие лимфоваскулярной инвазии, % (*n*)	58,8 (50)	51,2 (22)	0,409*
Наличие периневральной инвазии, % (*n*)	45,7 (32)	39,5 (15)	0,532*
Прогрессирование, % (*n*)	19,6 (19)	35,3 (18)	0,036*
Время без прогрессирования (ВБП), мес.	12,0 [9,0; 19,0]	10,0 [5,0; 12,0]	0,033
Летальный исход, % (*n*)	6,2 (6)	9,4 (5)	0,520***

Примечание. * – χ^2, ** – χ^2 с поправкой Йейтса, *** – точный критерий Фишера.

При оценке влияния режима химиотерапии на безрецидивную выживаемость оказалось, что у пациентов, получающих только AXT, показатели были выше, чем у пациентов, получающих HAXT + AXT, – трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 76 и 40 % соответственно. Аналогичные результаты получены для пациентов со II (75 и 60 % соответственно) и III стадией заболевания (79 и 36 % соответственно) (рис. 2). Средний срок возникновения прогрессирования

Таблица 2. *Сравнительная характеристика пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки, получающих разные режимы химиотерапии, для II и III стадии по отдельности*

Table 2. *Comparative characteristics of patients with locally advanced colon cancer receiving different chemotherapy regimens for stage II and III separately*

Параметр	II стадия			III стадия		
	AXT *n* = 71	HAXT + AXT *n* = 18	*p*	AXT *n* = 27	HAXT + AXT *n* = 35	*p*
Возраст, лет	67,0 (62,0–71,0)	67,0 (60,0–70,0)	0,927	68,0 (62,0–73,0)	65,0 (60,0–72,0)	0,270
Пол:			0,792***			0,285*
мужской, % (*n*)	43,7 (31)	50,0 (9)		29,6 (8)	42,9 (15)	
женский, % (*n*)	56,3 (40)	50,0 (9)		70,4 (19)	57,1 (20)	
Градация опухоли:			0,692***			0,275***
G1-2, % (*n*)	85,7 (60)	80,0 (12)		92,0 (23)	78,8 (26)	
G3-4, % (*n*)	14,3 (10)	20,0 (3)		8,0 (2)	21,2 (7)	
Наличие LV, % (*n*)	59,0 (36)	69,2 (9)	0,549***	58,3 (14)	43,4 (13)	0,273*
Наличие Pn, % (*n*)	46,0 (23)	45,5 (5)	1,000***	45,0 (9)	37,0 (10)	0,803**
Прогрессирование, % (*n*)	21,4 (15)	27,8 (5)	0,544***	14,8 (4)	39,4 (13)	0,046***
ВБП, лет	11,0 (8,0–15,0)	5,2 (4,0–7,0)	0,021	15,5 (12,0–21,0)	10,0 (9,0–12,0)	0,056
Летальный исход, % (*n*)	7,1 (5)	5,6 (1)	1,000***	3,7 (1)	11,4 (4)	0,376***

Примечание. * – χ^2, ** – χ^2 с поправкой Йейтса, *** – точный критерий Фишера.

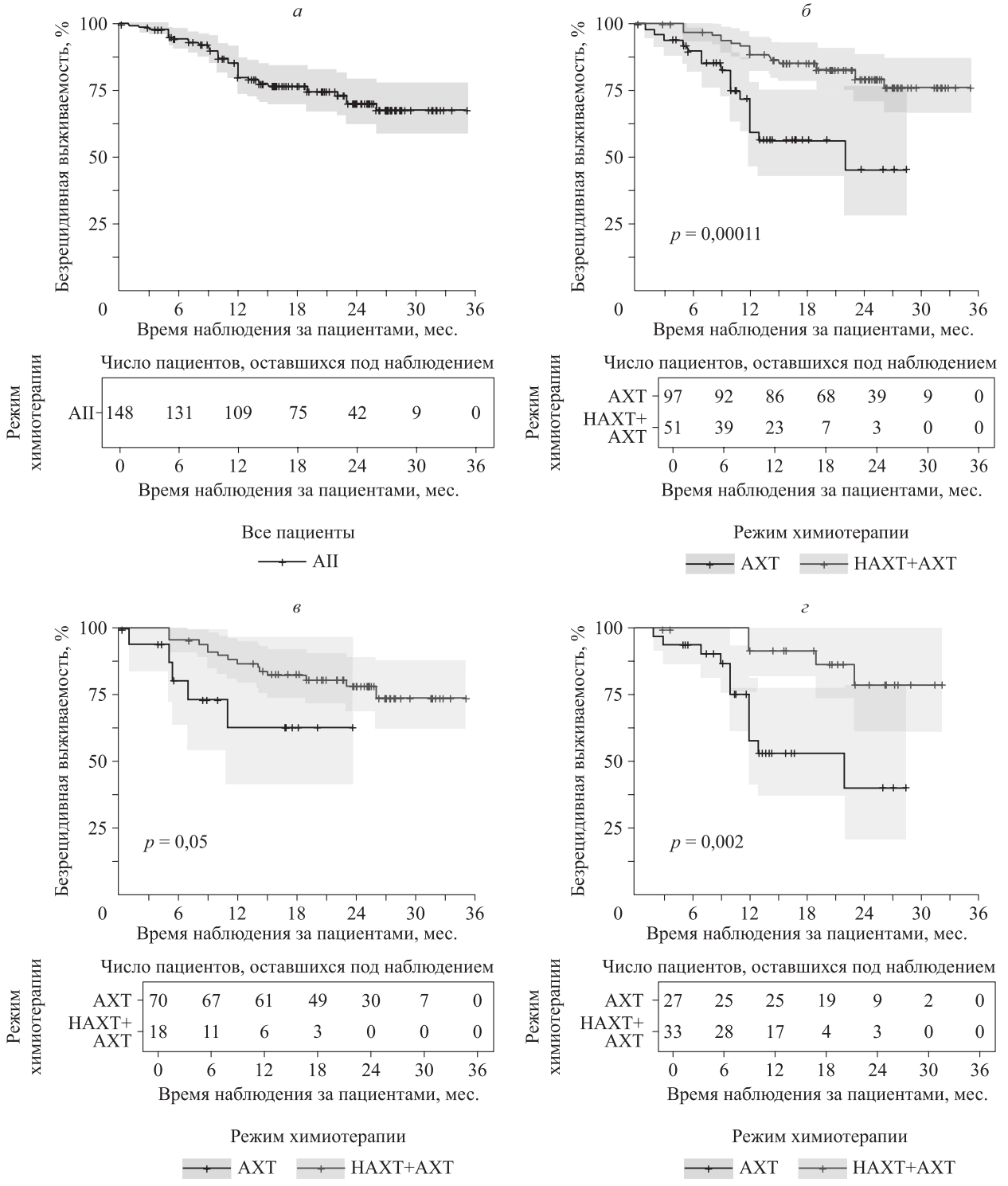


Рис. 2. *Кривые Каплана – Майера для оценки безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки в общей выборке пациентов (а), в зависимости от режима химиотерапии в общей выборке пациентов (б), в зависимости от режима химиотерапии у пациентов со II (в) и III (г) стадиями заболевания*

Fig. 2. *Kaplan – Meier curves for estimating relapse-free survival of patients with locally advanced colon cancer in the overall sample of patients (a), depending on the chemotherapy regimen in the overall sample of patients (б), depending on the chemotherapy regimen in patients with stages II (в) and III (г) of the disease*

не менее чем у 50 % пациентов в группе АХТ составил 30,2 ± 1,0 месяца, в то время как у пациентов, получающих НАХТ + АХТ, – 18,8 ± 1,6 месяца. Зависимость риска прогрессирования от режима химиотерапии, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля – Кокса, была статистически значимой ($p < 0,001$), указывая тем самым на более неблагоприятные исходы у пациентов, получающих НАХТ + АХТ (см. рис. 2, *б*). Аналогичные результаты получены при раздельном анализе для II и III стадии (см. рис. 2*, в* и 2*, г* соответственно).

В ходе проведения регрессионного анализа Кокса (табл. 3) установлено, что использование НАХТ на первом этапе лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки увеличивает риск прогрессирования как независимо от стадии заболевания, так и при II и III стадии.

Таблица 3. *Модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) для оценки влияния режима химиотерапии на прогрессирование местно-распространенного рака ободочной кишки*

Table 3. *Proportional hazards models (Cox regression) to assess the impact of chemotherapy regimen on progression of locally advanced colon cancer*

Параметр	Отношение рисков (ОР) (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ))	*p*
Общая выборка, многофакторная модель		
Режим химиотерапии:		
АХТ	Референс	–
НАХТ + АХТ	3,912 (1,859–8,232)	<0,001
Стадия:		
II	Референс	–
III	0,826 (0,399–1,711)	0,607
Пациенты со II стадией		
Режим химиотерапии:		
АХТ	Референс	–
НАХТ + АХТ	3,565 (1,128–11,268)	0,030
Пациенты с III стадией		
Режим химиотерапии:		
АХТ	Референс	–
НАХТ + АХТ	5,045 (1,604–15,869)	0,006

Обсуждение

В рамках настоящего проспективного исследования влияния ХТ на онкологические результаты коморбидных пациентов показано, что НАХТ как первый этап лечения не обладает преимуществами перед оперативным вмешательством с последующим выполнением АХТ. НАХТ оказалась ассоциирована с меньшими сроками до возникновения рецидива независимо от стадии заболевания, а также с большей вероятностью рецидива как при II, так и при III стадиях.

Похожие результаты получены в исследовании D.P. McGough et al., включающем почти 170 тысяч человек с резектабельным раком ободочной кишки I-III стадии, однако в данной работе не указывались особенности соматического статуса больных. Авторами показано, что НАХТ ассоциирована с меньшими показателями пятилетней общей выживаемости при I стадии заболевания (62,2 % при НАХТ и 74,7 % при АХТ, $p < 0,01$) и при II стадии заболевания (66,8 % при НАХТ и 73,2 % при АХТ, $p < 0,01$). При этом пятилетняя общая выживаемость при III стадии для пациентов, получающих НАХТ и АХТ, оказалась сопоставима (67,7 и 67,3 % соответственно, $p = 0,72$). В ходе построения моделей пропорциональных рисков исследователи установили, что при I стадии рака ободочной кишки назначение НАХТ увеличивает риск летального исхода в 1,6 раза независимо от пола и возраста пациентов (ОР = 1,59; 95 % ДИ 1,39–1,85; $p < 0,01$), при II стадии – в 1,4 раза (ОР = 1,37; 95 % ДИ 1,23–1,52; $p < 0,01$). Интересно, что при III стадии рака ободочной кишки отмечалась аналогичная тенденция, согласно которой НАХТ также увеличивала риск летального исхода, однако при этом отмечался пограничный уровень значимости (ОР = 1,1; 95 % ДИ 0,99–1,22; $p = 0,05$) [15].

Тем не менее литературные данные, посвященные изучению влияния эффективности НАХТ у пациентов с раком ободочной кишки, противоречивы. Одной из последних работ в данном направлении стало исследование N. Horesh et al., опубликованное в мае 2025 г. и включающее почти 100 тысяч пациентов с раком ободочной кишки II–III стадии [22]. В отличие от описанной выше работы, исследователи показали, что НАХТ обладает преимуществами в отношении общей выживаемости пациентов III стадии, снижая вероятность летального исхода, в то же время не влияя на общую выживаемость больных со II стадией [22]. В исследовании Q. Wang et al. отмечалось, что НАХТ может улучшить безрецидивную выживаемость при немуцинозной аденокарциноме ободочной кишки II–III стадии, однако не влияет на результаты лечения муцинозной аденокарциномы [23].

В рамках III фазы рандомизированного исследования OPTICAL показано, что НАХТ не

приводит к улучшению показателей трехлетней безрецидивной выживаемости пациентов по сравнению с выполнением операции на первом этапе лечения. Одновременно с этим НАХТ ассоциирована со снижением стадирования рака ободочной кишки, меньшей вероятностью поражения лимфатических узлов и потенциальным улучшением общей выживаемости [24]. Похожие данные отмечались и для местно-распространенного рака сигмовидной кишки в работе K. Kodia et al., обследовавших почти 25 тысяч пациентов. Так, после назначения НАХТ значительно чаще отмечалось снижение стадирования с N2 до N1, однако различий в достижении отрицательного хирургического края и выживаемости пациентов не выявлено [25].

Ряд работ указывает на выраженную эффективность НАХТ как протективного фактора, способствующего лучшей выживаемости пациентов. Так, по данным метаанализа M.M. Noronha et al., НАХТ при раке ободочной кишки II–III стадии ассоциирована со снижением риска смерти и рецидива на 38 и 21 % соответственно [16]. Похожие результаты получены в метаанализе D. Aliseda et al.: НАХТ ассоциирована со снижением риска рецидива местно-распространенного рака ободочной кишки, а также более высокими показателями пятилетней общей и безрецидивной выживаемости [26].

Таким образом, многие исследования показывают преимущества НАХТ в отношении снижения стадии рака ободочной кишки, однако данные относительно общей и безрецидивной выживаемости пациентов противоречивы. Дополнительно ни в одной из работ не указывается на особенности соматического статуса больных как возможного лимитирующего фактора НАХТ, АХТ и оперативного вмешательства. Настоящая работа является первым завершенным исследованием по оценке эффективности НАХТ у коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки.

Неблагоприятное влияние НАХТ на исходы лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки может быть связано с более долгим периодом между постановкой диагноза и операцией на фоне выполнения НАХТ. Помимо этого, у коморбидных больных НАХТ может приводить к декомпенсации сопутствующих заболеваний, что, соответственно, требует коррекции на дооперационном этапе и также удлиняет оперативное вмешательство. Необходимость минимизации времени между постановкой диагноза и операцией подтверждается рядом исследований. Так, S. Sakowitz et al. при изучении взаимосвязи между выживаемостью почти 166 тысяч больных раком ободочной кишки I–III стадии и временем до оперативного вмешательства показали, что отсроченная резекция (25 дней и более после постановки диагноза) приводит к увеличению риска пяти- и десятилетнего рецидива в 1,24 и 1,22 раза соответственно по сравнению с пациентами, которым операция выполняется в сроки до 25 дней после постановки диагноза [19], что, тем самым, подтверждает необходимость более раннего выполнения оперативных вмешательств.

Заключение

Вопрос о целесообразности использования НАХТ при местно-распространенном раке ободочной кишки остается дискуссионным. Одни исследования доказывают преимущества НАХТ, в то время как другие указывают не только на отсутствие последних, но и наоборот – отмечают негативное влияние на прогноз рака ободочной кишки, что подтверждается также и результатами настоящего проспективного исследования. Нами показано, что назначение НАХТ на первом этапе лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки ассоциировано с более высоким риском рецидива по сравнению с первичным оперативным вмешательством и последующей АХТ независимо от стадии заболевания. Это может быть связано с увеличением времени до операции на фоне выполнения НАХТ, а также декомпенсацией сопутствующих заболеваний и невозможностью раннего выполнения операции, что, тем самым, создает потенциальное временное «окно» для поддержания опухолевого процесса. На основании полученных нами данных, оперативное вмешательство с последующей АХТ представляется наиболее оптимальной методикой лечения коморбидных пациентов с местно-распространенным раком ободочной кишки.

Список литературы / References

1. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834

2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 276 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky,

A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2024. 276 p. [In Russian].

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 262 с.

The state of oncological care for the population of Russia in 2023. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI named after P.A. Herzen, 2024. 262 p. [In Russian].

4. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Cederquist L., Chen Y.J., Ciombor K.K., Cohen S., Cooper H.S., Deming D., Engstrom P.F., … Freedman-Cass D.A. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2018;16(4):359–369. doi: 10.6004/jnccn.2018.0021

5. Титов К.С., Кузьменко А.А., Багателия З.А., Греков Д.Н., Якомаскин В.Н., Петросян Т.В. Современные возможности комбинированного лечения пациентов раком желудка с перитонеальным канцероматозом. *Злокачеств. опухоли.* 2023;13(4):69–77. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-4-69-77

Titov K.S., Kuzmenko A.A., Bagatelia Z.A., Grekov D.N., Yakomaskin V.N., Petrosyan T.V. Current opportunities for combined treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors*. 2023;13(4):69–77. [In Russian]. doi: 10.18027 / 2224-5057-2023-13-4-69-77

6. Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., Fleitas T., Haustermans K., Piessen G., Vogel A., Smyth E.C., ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2022;33(10):1005–1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004

7. Glynne-Jones R., Wyrwicz L., Tiret E., Brown G., Rödel C., Cervantes A., Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018:29(4):263. doi: 10.1093/annonc/mdy161

8. Obermannová R., Alsina M., Cervantes A., Leong T., Lordick F., Nilsson M., van Grieken N.C.T., Vogel A., Smyth E.C., ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2022:33(10):992–1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003

9. Шабунин А.В., Греков Д.Н., Багателия З.А., Кулушев В.М., Соколов Н.Ю., Миненкова А.Г., Лебедев С.С., Лебедько М.С. Периоперационная химиотерапия в лечении местно-распространенных форм рака ободочной кишки: обзор литературы. *Тазовая хирургия и онкол.* 2022;12(4):52–59. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

Shabunin A.V., Grekov D.N., Bagateliya Z.A., Kulushev V.M., Sokolov N.Yu., Minenkova A.G., Lebedev S.S., Lebedko M.S. Perioperative chemotherapy in the treatment of locally advanced forms of colon cancer: literature review. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(4):52–59. [In Russian]. doi: 10.17650/2686-9594-2022-12-4-52-59

10. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncology.* 2012;13(11):1152–1160. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0

11. Jakobsen A., Andersen F., Fischer A., Jensen L.H., Jørgensen J.C., Larsen O., Lindebjerg J., Pløen J., Rafaelsen S.R., Vilandt J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncologica.* 2015;54(10):1747–1753. doi: 10.3109/0284186X.2015.1037007

12. de Gooyer J.M., Verstegen M.G., Lam-Boer J., Radema S.A., Verhoeven R.H.A., Verhoef C., Schreinemakers J.M.J., de Wilt J.H.W. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: A Nationwide Propensity-Score Matched Cohort Analysis. *Dig. Surg.* 2020;37(4):292–301. doi: 10.1159/000503446

13. Chuang J.P., Chen Y.C., Wang J.Y. Narrative review of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced colon cancer. *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2025;41(2):e12926. doi: 10.1002/kjm2.12926

14. Arredondo J., Almeida A., Castañón C., Sánchez C., Villafañe A., Tejedor P., Simó V., Baixauli J., Rodríguez J., Pastor C. The ELECLA trial: A multicentre randomised control trial on outcomes of neoadjuvant treatment on locally advanced colon cancer. *Colorectal Dis.* 2024;26(4):745–753. doi: 10.1111/codi.16908

15. McGough D.P., Price A.D., Whitrock J.N., Hariri H., Patel S.H., Ahmad S.A., Wilson G.C. National landscape of neoadjuvant therapy in potentially resectable colon cancer. *J. Surg. Res.* 2024;302:611–620. doi: 10.1016/j.jss.2024.07.109

16. Noronha M.M., Costa Almeida L.F, Cappellaro A.P., Silva L.F.L.D., Conceição L.D.D., Menezes J.S.A., Belotto M., Peixoto R.D'. Neoadjuvant chemotherapy for colon cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Cancer*. 2025;222:115476. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115476

17. Bergquist J.R., Thiels C.A, Spindler B.A., Shubert C.R., Hayman A.V., Kelley S.R., Larson D.W., Habermann E.B., Pemberton J.H., Mathis K.L. Benefit of postresection adjuvant chemotherapy for stage iii colon cancer in octogenarians: Analysis of the National Cancer Database. *Dis. Colon Rectum*. 2016;59(12):1142–1149. doi: 10.1097/DCR.0000000000000699

18. Sarasqueta C., Perales A., Escobar A., Baré M., Redondo M., Fernández de Larrea N., Briones E., Piera J.M., Zunzunegui M.V., Quintana J.M. Impact of age on the use of adjuvant treatments in patients undergoing surgery for colorectal cancer: patients with stage

III colon or stage II/III rectal cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):735. doi: 10.1186/s12885-019-5910-z

19. Sakowitz S., Bakhtiyar S.S., Verma A., Ebrahimian S., Vadlakonda A., Mabeza R.M., Lee H., Benharash P. Association of time to resection with survival in patients with colon cancer. *Surg. Endosc.* 2024;38(2):614–623. doi: 10.1007/s00464-023-10548-2

20. Platt J.R., Williams C.J.M., Craig Z., Cairns D.A., Glasbey J.C., Morton D., Seligmann J. Personalizing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced colon cancer: protocols for the international phase III FOxTROT2 and FOxTROT3 randomized controlled trials. *Colorectal Dis*. 2023;25(3):357–366. doi: 10.1111/codi.16487

21. Platt J.R., Todd O.M., Hall P., Craig Z., Quyn A., Seymour M., Braun M., Roodhart J., Punt C., Christou N., … Seligmann J.F. FOxTROT2: innovative trial design to evaluate the role of neoadjuvant chemotherapy for treating locally advanced colon cancer in older adults or those with frailty. *ESMO Open*. 2023;8(1):100642. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100642

22. Horesh N., Emile S.H., Freund M.R., Garoufalia Z., Gefen R., Zhou P., Nagarajan A., Wexner S.D. Neoadjuvant chemotherapy improves overall survival in stage III but not in stage II colon cancer: A propensity score-matched analysis of the National Cancer Database. *Surgery*. 2025;183:109389. doi: 10.1016/j.surg.2025.109389

23. Wang Q., Jin S., Wang Z., Ju Y., Wang K. Long-term effects of neoadjuvant chemotherapy in variant histology locally advanced colon cancer: a propensity score-matched analysis. *Cancer Biol. Ther*. 2025;26(1):2441511. doi: 10.1080/15384047.2024.2441511

24. Hu H., Zhang J., Li Y., Wang X., Wang Z., Wang H., Kang L., Liu P., Lan P., Wu X., … OPTICAL study group. Neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin and fluoropyrimidine versus upfront surgery for locally advanced colon cancer: the randomized, phase III OPTICAL *Trial. J. Clin. Oncol.* 2024;42(25):2978–2988. doi: 10.1200/JCO.23.01889

25. Kodia K., Alnajar A., Huerta C.T., Gupta G., Giri B., Dosch A., Paluvoi N. Nationwide outcomes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced sigmoid colon cancer-a propensity score-matched analysis. *Am. Surg.* 2024;90(4):866–874. doi: 10.1177/00031348231216491

26. Aliseda D., Arredondo J., Sánchez-Justicia C., Alvarellos A., Rodríguez J., Matos I., Rotellar F., Baixauli J., Pastor C. Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: meta-analysis. *Br. J. Surg.* 2024;111(2):znae021. doi: 10.1093/bjs/znae021

Информация об авторах:

Кулушев Вадим Маратович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0677-2338, e-mail: kulushev@gmail.com
Шабунин Алексей Васильевич, д.м.н, ORCID: 0000-0002-0522-0681, glavbotk@yandex.ru
Багателия Зураб Антонович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliaz@mail.ru
Греков Дмитрий Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list.ru
Лебедев Сергей Сергеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru
Титов Константин Сергеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru
Соколов Николай Юрьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0706-9575, e-mail: strivp@mail.ru
Лебедько Максим Сергеевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3987-9361; e-mail: lebedkomaksim@gmail.com
Лукин Андрей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3199-5253, e-mail: LukinAY@rmapo.ru
Шаренкова Анастасия Сергеевна, ORCID: 0009-0009-4360-3999, e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru

Information about the authors:

Vadim M. Kulushev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0677-2338, e-mail: kulushev@gmail.com
Alexey V. Shabunin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0522-0681, e-mail: glavbotk@yandex.ru
Zurab A. Bagatelya, doctor of medical sciences, Associate Professor, ORCID: 0000-0001-5699-3695, e-mail: bagateliaz@mail.ru
Dmitry N. Grekov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8391-1210, e-mail: grekov.doc@list .ru
Sergey S. Lebedev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5366-1281, e-mail: lebedevssd@yandex.ru
Konstantin S. Titov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4460-9136, e-mail: ks-titov@mail.ru
Nikolay Yu. Sokolov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0706-9575, e-mail: strivp@mail.ru
Maksim S. Lebedko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3987-9361, e-mail: lebedkomaksim@gmail.com
Andrey Yu. Lukin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3199-5253, e-mail: LukinAY@rmapo.ru
Anastasiya S. Sharenkova, ORCID: 0009-0009-4360-3999, e-mail: a_sharenkovanastya@mail.ru

Поступила в редакцию 28.05.2025
Принята к публикации 20.09.2025

Received 28.05.2025
Accepted 20.09.2025

УДК 616.348-006-036.86+314.44 DOI: 10.18699/SSMJ20250528
Оригинальное исследование / Research article

Клинико-функциональные нарушения и ограничение жизнедеятельности инвалидов вследствие злокачественных новообразований ободочной кишки как базисная основа реабилитационных мероприятий

Е.А. Шуйкова[1], С.П. Запарий[1], О.А. Лецкая[1], А.В. Сокуров[2], О.И. Потапенко[3]

[1] Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Москве Минсоцтруда РФ
125040, г. Москва, Ленинградский пр., 13/1

[2] Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта Минсоцтруда РФ
195067, г. Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50

[3] Главное бюро медико-социальной экспертизы по Московской области Минсоцтруда РФ
125319, г. Москва, ул. Коккинаки, 6

Резюме

Злокачественные новообразования (ЗНО) ободочной кишки, одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, характеризуются высоким уровнем заболеваемости и смертности, оказывают значительное влияние на качество жизни, нередко приводя к инвалидности. В связи с этим изучение клинико-функциональных особенностей инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки приобретает особую важность. Эффективность их реабилитации и повышение качества жизни зависит от соответствия применяемых технологий, степени выраженности и динамики изменений стойких клинико-функциональных нарушений организма, приводящих к различной выраженности ограничений жизнедеятельности. **Материал и методы.** Проведено выборочное ретроспективное исследование (319 единиц), которое формировалось в виде таблиц Excel с использованием методов выкопировки данных. Для сравнения двух независимых групп использовали критерий χ^2, зависимость между переменными исследовали по методу Спирмена. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. **Результаты и их обсуждение.** У инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки преимущественно отмечались нарушения функций системы крови, иммунной и пищеварительной систем. Наибольший удельный вес в структуре ограничений жизнедеятельности составили ограничения способности к трудовой деятельности, самообслуживанию и передвижению II–III степени. Установлена связь между степенью злокачественности опухоли и степенью выраженности нарушений функции системы крови и иммунной системы организма, а также между нарушением функции организма и ограничениями жизнедеятельности. **Заключение.** Экспертно-реабилитационная диагностика инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки способствует разработке пациент-ориентированных программ, учитывающих принципы Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, что позволяет охватить медицинские, социальные, психологические и функциональные аспекты состояния пациентов. Внедрение таких программ будет способствовать повышению эффективности реабилитации и улучшению долгосрочных результатов. Медико-социальная и экспертно-реабилитационная диагностика позволит прогнозировать объемы обследований, течение болезни и оптимизировать медико-социальную и реабилитационную помощь.

Ключевые слова: инвалидность, злокачественные новообразования ободочной кишки, нарушенные функции, ограничения жизнедеятельности, группы инвалидности, возрастные категории.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Шуйкова Е.А., e-mail: shuykova160388@yandex.ru

Для цитирования. Шуйкова Е.А., Запарий С.П., Лецкая О.А., Сокуров А.В., Потапенко О.И. Клинико-функциональные нарушения и ограничение жизнедеятельности инвалидов вследствие злокачественных новообразований ободочной кишки как базисная основа реабилитационных мероприятий. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):301–308. doi: 10.18699/SSMJ20250528

Clinical and functional disorders and limitations of life activity of people with disabilities due to malignant neoplasms of the colon as the basic basis of rehabilitation measures

E.A. Shuykova[1], S.P. Zapariy[1], O.A. Letskaya[1], A.V. Sokurov[2], O.I. Potapenko[3]

[1] Main Bureau of Medical and Social Expertise in Moscow of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation
125040, Moscow, Leningradsky ave., 13/1

[2] Federal Scientific and Educational Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albrecht of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation
195067, Saint Petersburg, Bestuzhevskaya st., 50

[3] Main Bureau of Medical and Social Expertise for the Moscow Region of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation,
125319, Moscow, Kokkinaki st., 6

Abstract

Malignant neoplasms of the colon are one of the most common oncological diseases in the world, characterized by a high incidence of morbidity and mortality. This disease has a significant impact on the quality of life, often leading to disability. In this regard, the study of the clinical and functional characteristics of people with disabilities due to malignant neoplasms of the colon is of particular importance. The effectiveness of their rehabilitation and improving quality of life depends on the compliance of the technologies used, the severity of persistent clinical and functional disorders of the body and the dynamics of their changes, leading to varying severity of disability. **Material and methods.** A selective retrospective study (319 units) was conducted, which was formed in the form of Excel spreadsheets using the following methods: data extraction. The χ^2 test was used to compare two independent groups, and the relationship between variables was examined using Spearman's rank test. The critical significance level for the null statistical hypothesis (p) was set to 0.05. **Results and discussion.** In people with disabilities, due to malignant neoplasms of the colon, disorders of the functions of the blood, the immune and digestive systems were mainly noted. The greatest share in the structure of disability was made up of restrictions on the ability to work, self-service and movement of the II–III degree. A relationship has been established between the degree of malignancy of the tumor and the severity of disorders of body function, as well as between impaired body function and disability. **Conclusions.** Expert rehabilitation diagnostics of people with disabilities due to malignant neoplasms of the colon contributes to the development of patient-oriented programs that take into account the principles of the International Classification of Functioning, Disability and Health, which makes it possible to cover the medical, social, psychological and functional aspects of the patient's condition. The implementation of such programs will enhance the effectiveness of rehabilitation and improve long-term outcomes. Medical, social and expert rehabilitation diagnostics will allow predicting the volume of examinations, the course of the disease and optimizing medical, social and rehabilitation care.

Key words: disability, malignant neoplasms of the colon, impaired functions, disability, disability groups, age categories.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Shuykova E.A., e-mail: shuykova160388@yandex.ru
Citation. Shuykova E.A., Zapariy S.P., Letskaya O.A., Sokurov A.V., Potapenko O.I. Clinical and functional disorders and limitations of life activity of people with disabilities due to malignant neoplasms of the colon as the basic basis of rehabilitation measures. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):301–308. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250528

Введение

По данным Международного агентства по исследованию рака, колоректальный рак занимает третье место по распространенности среди злокачественных новообразований (ЗНО). В 2022 г. выявлено 1 142 286 случаев, что составляет 5,7 % от всех ЗНО [1]. В России в 2022 г. выявлено 19 796 случаев, из которых 51,2 % на высоких стадиях [2]. В структуре впервые признанных инвалидами вследствие ЗНО рак ободочной кишки составляет 7,9 %, а в структуре повторно признанных – 5,8 %. Несмотря на высокую распространенность

рака ободочной кишки и его грозные последствия для здоровья, реабилитация инвалидов после лечения остается недостаточно развитой [3]. Во многих странах, включая Россию, основное внимание уделяется лечению, тогда как восстановление и поддержание качества жизни после его завершения остаются недостаточно приоритетными, что ограничивает возможности раннего выявления и своевременного вмешательства при развитии осложнений, что в свою очередь может приводить к ухудшению состояния пациента [4–7]. Это подчеркивает необходимость акцента на реабилитацию, чтобы обеспечить не только продление жизни, но и улучшение ее качества [8]. Разработка и внедрение эффективных реабилитационных программ должны стать приоритетом для восстановления функциональных нарушений и интеграции инвалидов в общество [9, 10].

Цель исследования – изучить клинико-функциональные нарушения у инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки с оценкой ограничений жизнедеятельности и степень их выраженности для разработки реабилитационных мероприятий.

Материал и методы

Исследование проводилось с использованием методов выкопировки данных (319 единиц), результаты которого были систематизированы в табличной форме с применением программного обеспечения Microsoft Excel. Выкопировка заключалась в извлечении и структурировании информации из направлений на медико-социальную экспертизу (МСЭ) медицинской организацией по форме 088/у с приложенными медицинскими документами (выписные эпикризы, результаты инструментальных и лабораторных обследований, заключения профильных специалистов), актов и протоколов проведения МСЭ, информационной базы Единой автоматизированной вертикально-интегрированной информационно-аналитической системы по проведению МСЭ. Единицами выкопировки являлись демографические характеристики обследуемых (возраст, пол), нозологическая структура заболеваний, вид и степень нарушений функций организма и ограничений жизнедеятельности. Оценка нарушений функций организма, ограничений жизнедеятельности и степени их выраженности осуществлялась в соответствии с нормативно-правовыми актами, регламентирующими деятельность учреждений МСЭ, а именно Приказом Минтруда России от 17.12.2015 № 1024н и Приказом от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении МСЭ граждан федеральными государственными учреждениями МСЭ». Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %), для оценки различий между группами использовали критерий χ^2, зависимость между переменными исследовали по методу Спирмена, при сравнении групп использовался U-критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Обработка данных и анализ выполнялись с помощью скриптов в среде для статистического анализа данных R (https: www.r.project.org).

Результаты и их обсуждение

Медико-социальные характеристики контингента инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки были следующими. Мужчины составляли 50,8 %, женщины – 49,2 %, из них старше трудоспособного возраста – 77,7 %, трудоспособного возраста – 22,3 %, из них имели высшее образование 50,8 %, среднее профессиональное – 30,8 %, 11,5 % – среднее общее. Средний возраст составил 64 года (мужчин – 63 года, женщин – 65 лет), средний рост и масса тела – соответственно 169 см и 75 кг. Индекс массы тела в среднем составлял 26,2 кг/м^2, у женщин – 26,3 кг/м^2, у мужчин – 26,2 кг/м^2. Инвалидность I группы установлена в 26,0 %, II группы – в 43,0 %, III группы – в 31,0 % случаев. Большинство (47,3 %) составляли инвалиды со злокачественным заболеванием III стадии, 26,4 % – II стадии, 17,9 % – IV стадии. В 66,3 % случаев выявлена II степень злокачественности, в 9,4 % – III, в 23,9 % – I. Из клинических проявлений наиболее часто отмечались общая слабость (76,5 %), утомляемость (29,7 %), боль в животе (29,0 %), нарушение стула (25,8 %), головокружение (24,5 %), потеря веса (19,7 %), головные боли (16,1 %), онемение в конечностях (13,2 %).

У женщин по сравнению с мужчинами чаще наблюдались жалобы на головокружение (29,8 и 19,5 % соответственно), головную боль (20,5 и 11,9 % соответственно), тошноту (15,9 и 8,8 % соответственно), недержание мочи (5,3 и 0,6 % соответственно), реже – жалобы на одышку (4,6 и 16,4 % соответственно) и снижение веса (17,2 и 22,0 % соответственно). Жалоба на метеоризм отмечалась только у мужчин (3,8 %). Частота жалоб на наличие стомы, общую слабость и тошноту увеличивалась при утяжелении группы инвалидности.

В табл. 1 представлена структура основных видов стойких нарушений функций организма инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки по степени их выраженности. Основными являлись

Таблица 1. *Структура нарушений основных функций организма у инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки*

Table 1. *The structure of violations of the basic functions of the body in people with disabilities due to malignant neoplasms of the colon*

Нарушение функций	Степень нарушения	*n*	%
Нейромышечные, скелетные и статодинамические	Норма	210	65,9
	Незначительные	80	25,1
	Умеренные	23	7,2
	Выраженные	3	0,9
	Значительно выраженные	3	0,9
Сердечно-сосудистой системы	Норма	138	43,3
	Незначительные	164	51,4
	Умеренные	16	5,0
	Выраженные	1	0,3
Пищеварительной системы	Норма	106	33,2
	Незначительные	55	17,2
	Умеренные	65	20,4
	Выраженные	78	24,5
	Значительно выраженные	15	4,7
Системы крови и иммунной системы	Норма	6	1,9
	Незначительные	5	1,6
	Умеренные	90	28,2
	Выраженные	136	42,6
	Значительно выраженные	82	25,7
Физическое внешнее уродство	Норма	308	96,6
	Незначительные	1	0,3
	Умеренные	9	2,8
	Выраженные	1	0,3
Суммарные нарушения	Незначительные	158	49,5
	Умеренные	57	17,9
	Выраженные	68	21,3
	Значительно выраженные	36	11,3

нарушения функций системы крови и иммунной системы (у 98,1 % обследованных, в умеренной степени – у 28,2 %, в выраженной – у 42,6 %, в значительно выраженной – у 25,7 %), а также пищеварительной системы (у 66,8 %, в умеренной степени – 20,4 %, в выраженной – 24,5 %, в значительной выраженной – у 4,7 %).

Характеристика нарушений функций организма вследствие ЗНО ободочной кишки с учетом гендерных характеристик отражена в табл. 2. У женщин статистически значимо чаще отмечались нарушения нейромышечных, скелетных и статодинамических функций, преимущественно незначительной и умеренной степени. У мужчин достоверно чаще регистрировались нарушения функции дыхательной системы, также с преобладанием незначительной и умеренной степени выраженности. Нарушения функций других систем (сердечно-сосудистой, пищеварительной, системы крови и иммунной системы), а также суммарные нарушения любой степени выраженности распределялись между группами равномерно.

При I и II степени злокачественности опухолей ободочной кишки наиболее часто отмечались умеренные и выраженные нарушения функции системы крови и иммунной системы, при III степени – в основном выраженные и значительно выраженные, у инвалидов с IV степенью злокачественности зарегистрированы только значительно выраженные нарушения (табл. 3). Обнаружена прямая корреляционная зависимость между выраженностью нарушений функций системы крови и иммунной системы и степенью злокачественности. Нарушения функций нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических), сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, а также суммарные показатели нарушений функций организма не продемонстрировали значимых корреляционных

Таблица 2. *Структура нарушенных функций по степени выраженности с учетом гендерных характеристик*

Table 2. *The structure of impaired functions by severity, considering gender characteristics*

Нарушение функций	Степень нарушения	Пол				*p* (U-критерий Манна – Уитни)
		Женский		Мужской		
		n	%	*n*	%	
Нейромышечных, скелетных и статодинамических	Норма	94	59,9	116	71,6	0,028
	Незначительные	46	29,3	34	21,0	
	Умеренные	13	8,3	10	6,2	
	Выраженные	3	1,9	0	0,0	
	Значительно выраженные	1	0,6	2	1,2	
Сердечно-сосудистой системы	Норма	70	44,6	68	42,0	0,272
	Незначительные	84	53,5	80	49,4	
	Умеренные	3	1,9	13	8,0	
	Выраженные	0	0,0	1	0,6	
Дыхательной системы	Норма	151	96,2	145	89,5	0,023
	Незначительные	4	2,5	13	8,0	
	Умеренные	0	0,0	3	1,9	
	Выраженные	2	1,3	1	0,6	
Пищеварительной системы	Норма	53	33,8	53	32,7	0,468
	Незначительные	28	17,8	27	16,7	
	Умеренные	35	22,3	30	18,5	
	Выраженные	35	22,3	43	26,5	
	Значительно выраженные	6	3,8	9	5,6	
Системы крови и иммунной системы	Норма	3	1,9	3	1,9	0,252
	Незначительные	3	1,9	2	1,2	
	Умеренные	50	31,8	40	24,7	
	Выраженные	62	39,5	74	45,7	
	Значительно выраженные	39	24,8	43	26,5	
Обусловленные физическим внешним уродством	Норма	150	95,5	158	97,5	0,332
	Незначительные	1	0,6	0	0,0	
	Умеренные	5	3,2	4	2,5	
	Выраженные	1	0,6	0	0,0	
Суммарные нарушения	Незначительные	74	47,1	84	51,9	0,604
	Умеренные	33	21,0	24	14,8	
	Выраженные	31	19,7	37	22,8	
	Значительно выраженные	19	12,1	17	10,5	

зависимостей с уровнем злокачественности (см. табл. 3).

По результатам анализа ограничений жизнедеятельности вследствие стойких нарушений функций организма (табл. 4) установлено, что ограничения способности к трудовой деятельности имелись у 98,4 % инвалидов, к самообслуживанию – у 97,2 %, к самостоятельному передвижению – у 37,0 %, к общению – у 0,9 %, к ориентации – у 0,6 %. Матрица коэффициентов корреляции (r) отражает взаимосвязь между степенями нарушения функций и ограничениями жизнедеятельности (табл. 5). Нарушения функций системы крови и иммунной системы коррелируют с ограничениями способности к трудовой деятельности, к самообслуживанию. Нарушения функций пищеварительной системы имеют корреляционную связь с ограничением способности к самообслуживанию и трудовой деятельности. Психические нарушения ассоциированы с ограничением способности к контролю за своим поведением, с ограничением способности к ориентации и к общению. Нарушения функций мочевыделительной системы коррелируют с ограничением способности к контролю за своим поведением. Все указанные коэффициенты корреляции статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 3. *Характеристика степени выраженности нарушенных функций организма инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки с учетом степени злокачественности опухолевого процесса, n (%)*

Table 3. *Characteristics of the severity of impaired bodily functions of people with disabilities due to malignant neoplasms of the colon, considering the degree of malignancy of the tumor process, n (%)*

Нарушение функций	Степень нарушения	Степень злокачественности				*r* (*p*)
		I (*n* = 56)	II (*n* = 155)	III (*n* = 22)	IV (*n* = 1)	
Нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических)	Норма	35 (62,5)	102 (65,8)	14 (63,6)	1 (100)	–0,01 (0,87)
	Незначительные	17 (30,4)	39 (25,2)	5 (22,7)	0 (0)	
	Умеренные	3 (5,4)	11 (7,1)	2 (9,1)	0 (0)	
	Выраженные	1 (1,8)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	
	Значительно выраженные	0 (0)	2 (1,3)	1 (4,6)	0 (0)	
Сердечно-сосудистая система	Норма	25 (44,6)	71 (45,8)	12 (54,5)	1 (100)	–0,05 (0,45)
	Незначительные	28 (50)	77 (49,7)	9 (40,9)	0 (0)	
	Умеренные	2 (3,6)	7 (4,5)	1 (4,6)	0 (0)	
	Выраженные	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Дыхательной системы	Норма	55 (98,2)	139 (89,7)	21 (95,5)	1 (100)	0,08 (0,24)
	Незначительные	0 (0)	13 (8,4)	1 (4,6)	0 (0)	
	Умеренные	1 (1,8)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	
	Выраженные	0 (0)	2 (1,3)	0 (0)	0 (0)	
Пищеварительной системы	Норма	10 (17,9)	51 (32,9)	7 (31,8)	1 (100)	–0,1 (0,14)
	Незначительные	11 (19,6)	29 (18,7)	4 (18,2)	0 (0)	
	Умеренные	17 (30,4)	28 (18,1)	3 (13,6)	0 (0)	
	Выраженные	13 (23,2)	41 (26,5)	6 (27,3)	0 (0)	
	Значительно выраженные	5 (8,9)	6 (3,9)	2 (9,1)	0 (0)	
Системы крови и иммунной системы	Норма	2 (3,6)	3 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0,16 (0,02)
	Незначительные	1 (1,8)	3 (1,9)	1 (4,6)	0 (0)	
	Умеренные	21 (37,5)	50 (32,3)	1 (4,6)	0 (0)	
	Выраженные	22 (39,3)	59 (38,1)	13 (59,1)	0 (0)	
	Значительно выраженные	10 (17,9)	40 (25,8)	7 (31,8)	1 (100)	
Суммарные нарушения	Незначительные	26 (46,4)	75 (48,4)	10 (45,5)	1 (100)	0,04 (0,51)
	Умеренные	13 (23,2)	31 (20)	2 (9,1)	0 (0)	
	Выраженные	16 (28,6)	27 (17,4)	6 (27,3)	0 (0)	
	Значительно выраженные	1 (1,8)	22 (14,2)	4 (18,2)	0 (0)	

Таблица 4. *Характеристика ограничений жизнедеятельности инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки по степени их выраженности, n (%)*

Table 4. *Characteristics of limitations in the life of disabled people due to malignant neoplasms of the colon according to their severity, n (%)*

Вид ограничения	Степень ограничения			
	Не установлена	Первая	Вторая	Третья
Самообслуживание	9 (2,8)	182 (57,0)	94 (29,5)	34 (10,7)
Передвижение	201 (63,0)	88 (27,6)	21 (6,6)	9 (2,8)
Ориентация	317 (99,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)
Общение	316 (99,1)	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)
Обучение	318 (99,7)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
Трудовая деятельность	5 (1,6)	96 (30,1)	139 (43,5)	79 (24,8)
Контроль за своим поведением	317 (99,4)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,3)

Таблица 5. *Коэффициенты корреляции между нарушенными функциями организма и ограничениями жизнедеятельности инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки*

Table 5. *Correlation coefficients between impaired body functions and limitations in the life of disabled people due to malignant neoplasms of the colon*

Нарушение функций	Ограничение жизнедеятельности					
	Самообслуживание	Передвижение	Ориентация	Общение	Трудовая деятельность	Контроль за своим поведением
Психических	–	0,16	0,41	0,33	–	0,82
Нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических)	0,15	0,24	0,15	0,19	–	0,16
Пищеварительной системы	0,26	–	–	–	0,24	–
Системы крови и иммунной системы	0,61	0,24	–	–	0,95	–
Мочевыделительной системы	0,21	0,15	0,16	0,12	0,12	0,33
Суммарные нарушения	–	0,18	–	0,14	0,17	0,13

Заключение

У инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки основными нарушениями функций являлись нарушения функций системы крови, иммунной и пищеварительной систем, в гендерной структуре существенных различий не имеется. Наиболее выраженными ограничениями жизнедеятельности инвалидов являлись способность к трудовой деятельности, к самообслуживанию и передвижению II–III степени. Установлена прямая корреляционная связь между нарушениями функции системы крови и иммунной системы и способностью к трудовой деятельности (r = 0,95), между нарушениями психических функций и способностью контролировать свое поведение (r = 0,82).

Экспертно-реабилитационная диагностика инвалидов различных возрастных категорий вследствие ЗНО ободочной кишки содействует формированию пациент-ориентированных реабилитационных мероприятий, которые учитывают положения международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, что позволяет учитывать не только медицинские, но и социальные, психологические, функциональные аспекты состояния пациента. Внедрение таких программ в практику медицинских учреждений будет способствовать повышению эффективности реабилитационного процесса и улучшению долгосрочных результатов для пациентов. Осуществление медико-социальной и экспертно-реабилитационной диагностик контингента инвалидов вследствие ЗНО ободочной кишки способствует прогнозированию объемов обследований, течения болезни и использованию их в медико-социальной и реабилитационной помощи.

Список литературы

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Colorectal Cancer Awareness Month 2022. Available at: clck.ru/3PHAEK

2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2023. 275 с.

3. Аринтазина А.М., Олжаев С.Т., Хегай Б.С. Реабилитация в онкологии. *Профилакт. мед.* 2019;22(5):131–135. doi: 10.17116/profmed201922051131

4. Bahrami M, Masoumy M, Sadeghi A, Mosavizadeh R. The needs of colorectal cancer patients/survivors: A narrative review. *J. Educ. Health Promot*. 2022;11:227. doi: 10.4103/jehp.jehp_1093_21

5. Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Реабилитация в онкологии. *Мед. экстремал. ситуаций.* 2021; 23(2):27–33. doi: 10.47183/mes.2021.013

6. Редькин А.Н., Устинова Е.Ю., Иванова Ю.С., Назарец Т.Н., Какаджанов Ш.К., Черкасова И.И. Медико-социальная реабилитация больных со злокачественными опухолями и другими инвалидизирующими заболеваниями. *Паллиатив. мед. и реабилитация.* 2019;(3):31–33.

7. Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерова Е.В., Семиглазова Т.Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни. *Вопр. онкол*. 2015;61(2):180–184.

8. Семиглазова Т.Ю., Клюге В.А., Каспаров Б.С., Кондратьева К.О., Крутов А.А., Зернова М.А., Чулкова В.А., Семиглазов В.В. Международная модель реабилитации онкологических больных. *Мед. совет*. 2018;(10):108–116. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-108-116

9. Гусакова Е.В., Ткаченко Г.А. Комплексная реабилитация онкологических больных в условиях

центра реабилитации многопрофильной больницы. *Кремл. мед. Клин. вестн.* 2021;(4):120–126. doi: 10.26269/pq9d-3e97

10. Пономаренко Г.Н. Научная платформа современной реабилитации. *Реабилитация*. 2017;(3):16–17.

References

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Colorectal Cancer Awareness Month 2022. Available at: clck.ru/3PHAEK

2. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena, 2023. 275 p. [In Russian].

3. Aringazina A.M., Olzhaev S.T., Khegai B.S. Rehabilitation in oncology. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2019;22(5):131–135. [In Russian]. doi: 10.17116/profmed201922051131

4. Bahrami M, Masoumy M, Sadeghi A, Mosavizadeh R. The needs of colorectal cancer patients/survivors: A narrative review. *J. Educ. Health Promot*. 2022;11:227. doi: 10.4103/jehp.jehp_1093_21

5. Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A., Shneider O.V., Shcherbak S.G. Rehabilitation in oncology. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations.* 2021;23(2):27–33. [In Russian]. doi: 10.47183/mes.2021.013

6. Redkin A.N., Ustinova E.Yu., Ivanova Yu.S., Nazarets T.N., Kakadzhanov Sh.K., Cherkasova I.I. Medical and social rehabilitation of patients with malignant tumors and other disabling diseases. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2019;(3):31–33. [In Russian].

7. Karitskiy A.P., Chulkova V.A., Pesterova E.V., Semiglazova T.Yu. Rehabilitation of a cancer patient as a basis for improving the quality of his life. *Voprosy onkologii = Problems of Oncology.* 2015;61(2):180–184. [In Russian].

8. Semiglazova T.Yu., Klyuge V.A., Kasparov B.S., Kondratyeva K.O., Krutov A.A., Zernova M.A., Chulkova V.A., Semiglazov V.V. International rehabilitation model for oncological patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(10):108–116. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-108-116

9. Gusakova E.V., Tkachenko G.A. Comprehensive rehabilitation of cancer patients in the rehabilitation center of a multiprofile hospital. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik = Kremlin Medicine. Clinical Herald.* 2021;(4):120–126. [In Russian]. doi: 10.26269/pq9d-3e97

10. Ponomarenko G.N. The scientific platform of the rehabilitation. *Reabilitatsiya = Rehabilitation.* 2017;(3):16–17. [In Russian].

Сведения об авторах:

Шуйкова Екатерина Алексеевна, ORCID: 0009-0008-1682-3630, e-mail: shuykova160388@yandex.ru
Запарий Сергей Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4636-1130, e-mail: zapariy.sp@mse77.ru
Лецкая Ольга Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9425-1278, e-mail: letskaya.oa@mse77.ru
Сокуров Андрей Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5621-0240, e-mail: ansokurov@yandex.ru
Потапенко Ольга Ивановна, к.м.н., ORCID: 0009-0008-3953-0312, e-mail: o.i.potapenko@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Shuykova, ORCID: 0009-0008-1682-3630, e-mail: shuykova160388@yandex.ru
Sergey P. Zapariy, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4636-1130, e-mail: zapariy.sp@mse77.ru
Olga A. Letskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9425-1278, e-mail: letskaya.oa@mse77.ru
Andrey V. Sokurov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5621-0240, e-mail: ansokurov@yandex.ru
Olga I. Potapenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0008-3953-0312, e-mail: o.i.potapenko@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.04.2025
После доработки 14.04.2025
После повторной доработки 22.09.2025
Принята к публикации 22.09.2025

Received 03.04.2025
Revision received 14.04.2025
Second revision received 22.09.2025
Accepted 22.09.2025

УДК 613.6.01:616-1 DOI: 10.18699/SSMJ20250529
Оригинальное исследование / Research article

Распространенность модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска среди работников промышленного производства

Т.А. Новикова, Г.А. Безрукова, Н.А. Кочетова

Саратовский медицинский научный центр гигиены Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора
410022, г. Саратов, ул. Заречная, 1а, стр. 1

Резюме

Болезни системы кровообращения являются лидирующей причиной смертности трудоспособного населения Российской Федерации, что определяет актуальность исследований факторов риска их развития и профилактики. Цель исследования – изучить распространенность модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска среди работников производства полиакрилонитрильных (ПАН) волокон для разработки адресных мер профилактики. **Материал и методы**. На основе общепринятых социологических, гигиенических, клинико-лабораторных и эпидемиологических методов изучена распространенность производственных, поведенческих и метаболических факторов сердечно-сосудистого риска среди работников (137 человек) производства ПАН волокон. **Результаты.** Условия труда работников производства ПАН волокон являются факторами риска развития болезней системы кровообращения (БСК): производственный шум (классы 3.1–3.2), тяжесть трудового процесса (классы 3.1–3.3), эмоциональное напряжение. Установлена высокая распространенность поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска: недостаточная физическая активность (74,8 %), нездоровое питание (67,6 %), курение (46,7 %), употребление алкоголя (81,7 %), артериальная гипертензия (54,7 %), превышающая российский средний популяционный уровень. Метаболические дисфункции представлены общим (41,6 %) и абдоминальным (52,5 %) ожирением, избыточной жировой массой (81,2 %), инсулинорезистентностью (64,2 %) и сочетались с гипергликемией (34,3 %), повышением уровня холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (80,2 %), триглицеридов (36,7 %) и коэффициента атерогенности (30,6 %). Выявлен высокий и очень высокий риск фатальных исходов по шкале SCORE у 36,9 % обследованных работников старше 40 лет; у женщин доминировал умеренный риск (77,4 %), у мужчин – высокий и очень высокий (52,8 %). БСК занимали второе ранговое место (16,04 %) в структуре хронической заболеваемости после болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (24,3 %). **Заключение**. На основании результатов исследования разработаны интегративные меры профилактики БСК, включающие оздоровление условий труда, раннее выявление и коррекцию модифицируемых факторов риска, мотивацию на здоровый образ жизни и здоровьесберегающее поведение, медико-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: работники производства полиакрилонитрильных волокон, болезни системы кровообращения, сердечно-сосудистый риск, факторы риска, меры профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Новикова Т.А., e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru
Для цитирования. Новикова Т.А., Безрукова Г.А., Кочетова Н.А. Распространенность модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска среди работников промышленного производства. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):309–318. doi: 10.18699/SSMJ20250529

Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors among industrial workers

T.A. Novikova, G.A. Bezrukova, N.A. Kochetova

Saratov Hygiene Medical Research Center of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies of Rospotrebnadzor
410022, Saratov, Zarechnaya st., 1a, bld. 1

Abstract

Diseases of the circulatory system remain the leading cause of death among the working-age population of the Russian Federation, which determines the relevance of identifying risk factors for their development in different professional cohorts in order to develop targeted preventive measures. Aim of the study was to investigate the prevalence of modifiable cardiovascular risk factors among workers in the production of polyacrylonitrile (PAN) fibers for the subsequent development of targeted preventive measures. **Material and methods.** Based on generally accepted sociological, hygienic, clinical-laboratory and epidemiological methods, the prevalence of industrial, behavioral and metabolic factors of cardiovascular risk among workers (137 people) in the production of PAN fibers was studied. **Results and discussions.** Factors of labor conditions of workers of PAN fiber production that contribute to the development of circulatory system diseases (CSD) are industrial noise (classes 3.1–3.2), the severity of the work process (classes 3.1–3.3), emotional stress. A high prevalence of behavioral factors of cardiovascular risk has been established: insufficient physical activity (74.8 %), unhealthy diet (67.6 %), smoking (46.7 %), alcohol consumption (81.7 %), arterial hypertension (54.7 %), exceeding the Russian average population level. Metabolic dysfunctions are represented by general (41.6 %) and abdominal (52.5 %) obesity, excess fat mass (81.2 %), insulin resistance (64.2 %) and are combined with hyperglycemia (34.3 %), elevated levels of non-high-density lipoprotein cholesterol (80.2 %), triglycerides (36.7 %) and atherogenic coefficient (30.6 %). High and very high risk of fatal outcomes according to the SCORE scale was revealed in 36.9 % of the examined workers over 40 years old; moderate risk dominated in women (77.4 %), high and very high (52.8 %) in men. CSD occupied the second rank place (16.04 %) in the structure of chronic morbidity after diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (24.3 %). Conclusions. Based on the results of the study, integrative measures for the prevention of CSD have been developed, including the improvement of working conditions, early detection and correction of modifiable risk factors, motivation for a healthy lifestyle and health-preserving behavior, and medical and preventive measures.

Key words: workers in the production of polyacrylonitrile fibers, diseases of the circulatory system, cardiovascular risk, risk factors, preventive measures.

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

Correspondence author. Novikova T.A., e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru

Citation. Novikova T.A., Bezrukova A.G., Kochetova N.A. Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors among industrial workers. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(5):309–318. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250529

Введение

Профилактика болезней системы кровообращения (БСК), являющихся лидером среди основных причин инвалидизации и смертности населения большинства стран мира, продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения XXI века [1]. Основные факторы риска (ФР) развития БСК принято разделять на немодифицируемые (конститутивные: пол, возраст, наследственность) и модифицируемые (управляемые), среди которых традиционно выделяют поведенческие факторы образа жизни (табакокурение, нездоровое питание, низкую физическую активность, употребление алкоголя), биопсихосоциальный стресс и связанные с ними метаболические и функциональные дисфункции (артериальная (эссенциальная) гипертензия, избыточная масса тела и абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, атерогенные дислипидемии, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулинорезистентность), предикция и минимизация которых играют основополагающую роль в разработке и планировании мер по сохранению здоровья населения [2]. Независимым ФР, значимо увеличивающими сердечно-сосудистый риск (ССР), является также предиабет и сахарный диабет 1 и 2 типов [3, 4]. Кроме того, согласно результатам ряда проспективных исследований, риск развития БСК может повышать негативное воздействие факторов окружающей среды, в том числе производственной [5, 6].

Цель исследования – изучить распространенность поведенческих и метаболических факторов ССР среди работников производства полиакрилонитрильных (ПАН) волокон для разработки адресных мер профилактики.

Материал и методы

Выполнено исследование условий труда и состояния здоровья работников (n = 137) промышленного производства химических ПАН волокон. Возраст обследованных составил 49,3 ± 10,2 года, стаж в профессии – 20,6 ± 10,9 года. По половому признаку группа была представлена 57 мужчинами (возраст 49,1 ± 10,2 года, стаж 20,6 ± 10,9 года) и 80 женщинами (возраст 48,6 ± 9,8 года,

стаж 20,9 ± 11,0 года). Критерием включения в обследование служила принадлежность работников к основным профессиям производственного цикла получения ПАН волокон. Среди обследованных выделено четыре разновозрастные группы: группа 1 – <39 лет (n = 26), группа 2 – 40–49 лет (n = 39), группа 3 – 50–59 лет (n = 46), группа 4 – ≥60 лет (n = 26), и четыре разностажевые группы: группа 1 – <10 лет (n = 25), группа 2 – 10–19 лет (n = 59), группа 3 – 20–29лет (n = 28), группа 4 – ≥30 лет (n = 25). Гигиеническая оценка условий труда (содержание химических веществ в воздухе рабочей зоны, параметры микроклимата, шума, факторы трудового процесса) выполнена в соответствии с критериями, изложенными в Руководстве Р 2.2.2006-05 [7].

При определении поведенческих ФР использованы методические рекомендации оценки риска здоровью, связанного с воздействием факторов образа жизни [8]. Состояние здоровья обследованных было изучено по результатам медицинского осмотра и обобщенным данным формы № 025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» с применением общепринятых эпидемиологических показателей.

Физикальные исследования включали измерение клинического (офисного) артериального давления (АД); определение антропометрических показателей – роста, окружности талии (ОТ), массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), стратификацию значений которых проводили в соответствии с рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации [9]. Долю жировой массы (ЖМ) вычисляли и оценивали с учетом возраста и пола с помощью уравнения Deurenberg [10]. За физиологическую норму АД принимали величину систолического АД до 139 мм. рт. ст. и диастолического АД до 89 мм рт. ст., порогом артериальной гипертензии (АГ) считали уровень офисного АД ≥ 140/90 мм рт. ст. [11]. В рамках клинико-лабораторных исследований общепринятыми ферментативными методами в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак. Нарушения липидного профиля оценивали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий [12]. В качестве интегральных показателей липидного и углеводного обмена использовали холестерин, не связанный с ЛПВП (ХС не-ЛПВП), холестериновый коэффициент атерогенности (КА-ХС) и метаболический индекс [13]. У лиц старше 40 лет был определен абсолютный риск фатальных СС событий в предстоящие 10 лет жизни по шкале SCORE с последующим расчетом их суммарного риска. Для лиц моложе 40 лет проводилась оценка относительного ССР [14].

Исследование выполнено в соответствии с требованиями этических норм и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации при добровольном информированном согласии участников, одобрено локальным этическим комитетом Саратовского МНЦ гигиены (протокол № 13 от 01.12.2020).

Статистическая обработка результатов проведена с использованием прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 Количественные данные представлены в виде среднего значения показателей и его стандартного отклонения ($M \pm SD$). Статистическая значимость различий определена по U-критерию Манна – Уитни для связанных выборок, критерию Пирсона χ^2 – для неинтервальных шкал. Взаимосвязи между двумя переменными X и Y устанавливали при корреляционном анализе с помощью уравнений парной регрессии методом наименьших квадратов. Уровень статистической значимости устанавливался при $p < 0,05$ [15].

Результаты

Результаты гигиенических исследований показали, что в зоне дыхания работников производства ПАН волокон присутствовали загрязняющие вещества 1–4 классов опасности (акрилонитрил, метилакриат, гидроцианид, кислота серная, щелочи едкие, этиленгликоль, изопропиловый спирт, пыль акрилонитрила), действующие в сочетании с повышенным производственным шумом, недостаточной искусственной освещенностью, физическими и эмоциональными перегрузками. При обычном режиме протекания технического процесса концентрации вредных химических веществ в воздухе рабочей зоны составляли не более 50 % от их ПДК. Редко (около 2 % отобранных проб) регистрировались короткие по времени повышения концентрации, превышающие максимально разовые ПДК акрилонитрила в 0,8–2 раза, метилакрилата – в 1,4 раза, метанола – в 1,5 раза.

Превышение эквивалентных уровней шума составляло от 1 до 6 дБА. Рабочие места операторов дистанционных пультов управления и аппаратчиков располагались на участках без естественного света при отсутствии профилактического ультрафиолетового облучения. Тяжесть трудового процесса характеризовалась нахождением до 80 % времени смены в положении стоя,

а при обслуживании оборудования, расположенного на разных уровнях, – переходами до 8 км в смену. Общая оценка условий труда соответствовала вредным от 1-й до 4-й степеней, формируя, в зависимости от выполняемых работ, профессиональный риск здоровью в категориях от умеренного до высокого (табл. 1).

В структуре хронических неинфекционных заболеваний работников производства ПАН волокон БСК занимали второе ранговое место (16,0 %) после болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (24,2 %) и в основном были представлены артериальной (эссенциальной) гипертензией (95 % случаев), хронической ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью (по 2,5 %). В нозологической структуре общей хронической заболеваемости АГ занимала второе ранговое место (14,6 %) после дорсалгии (24,2 %). На третьем месте находилось ожирение разных степеней (9,9 %); сахарный диабет 2 типа не выявлен. Общая распространенность АГ у обследованных работников составляла (54,7 %) и статистически значимо чаще диагностировалась у мужчин (p = 0,0089). Корреляционный анализ показал слабо выраженную положительную связь частоты диагностирования АГ с возрастом (r = 0,280, p > 0,05). С увеличением возраста и профессионального стажа частота диагностики АГ увеличивалась относительно первых возрастной (1, 2, 3 и 4 группа – соответственно 11,5, 43,6, 71,7 и 80,8 %, $p_{1–2}$ = 0,0172, $p_{1–3}$ = 0,0000 и $p_{1–4}$ = 0,0000) и стажевой групп (соответственно 12,0, 59,3, 57,1 и 76,0 %, $p_{1–2}$ = 0,0010, $p_{1–3}$ = 0,0058 и $p_{1–4}$ = 0,0001).

По данным опроса среди обследованных работников выявлена высокая распространённость поведенческих факторов ССР: нездоровое питание, низкая физическая активность, употребление алкоголя, курение; нездоровое питание и курение среди мужчин встречалось чаще, чем среди женщин (табл. 2). Косвенная оценка общего и висцерального ожирения по антропометрическим индексам, основанным на показателях массы и формы тела, выявила, что у мужчин в 1,3 раза чаще, чем у женщин, имела место избыточная масса тела, а ожирение различных степеней – в 1,2 раза реже. При этом распространенность абдоминального ожирения и инсулинорезистентности (по величине метаболического индекса) была статистически значимо больше среди женщин, а повышенный уровень глюкозы натощак у них выявлялся в 1,6 раза реже (p > 0,05). У женщин чаще выявлялись повышенные значения КА-ХС, что свидетельствует о высоком риске развития атеросклеротического процесса, однако распространенность другого независимого фактора атерогенности, увеличения содержания ТГ, была в 3 раза больше у мужчин (см. табл. 2).

По результатам оценки абсолютного ССР в предстоящие 10 лет жизни по шкале SCORE для лиц в возрасте от 40 лет и старше высокий и очень высокий риск фатальных исходов был выявлен у 36,9 % обследованных работников, при этом у женщин доминировал умеренный риск СС осложнений (табл. 3).

Среди лиц моложе 40 лет в 26,9 % случаев выявлен низкий относительный ССР, в 73,1 % наблюдений – средний, высокий и очень высокий риск не установлен. Кроме того, выявлена зависимость уровня ССР от возраста и профессионального стажа обследованных. Так, у лиц старше 60 лет суммарный ССР был в 3,7 раза выше по

Таблица 1. *Гигиеническая оценка условий труда работников производства ПАН волокон*

Table 1. *Hygienic assessment of labor conditions of workers in the production of PAN fibers*

Вид работ	Производственный фактор (класс)	Общая оценка	Категория профессионального риска
Полимеризация и формование волокна	Химические вещества (2) Освещение, общая оценка (2; 3.2) Шум, эквивалентный уровень (3.1) Тяжесть трудового процесса (3.1; 3.3) Напряженность трудового процесса (3.1)	3.2; 3.3	Средний, высокий риск
Прядение волокон, сухая отделка, намотка и упаковка	Аэрозоли преимущественно фиброгенного типа действия (2) Освещение, общая оценка (2; 3.2) Шум, эквивалентный уровень (3.1; 3.2) Тяжесть трудового процесса (3.1; 3.2) Напряженность трудового процесса (3.1)	3.2; 3.3	Средний, высокий риск
Процесс очистки и регенерации роданистых стоков	Химические вещества (2) Тяжесть трудового процесса (2; 3.1) Напряженность трудового процесса (3.1)	2; 3.1	Малый риск

Таблица 2. *Распространенность поведенческих и метаболических факторов ССР среди работников производства ПАН волокон, %*

Table 2. *Prevalence of behavioral and metabolic factors of cardiovascular risk among workers in the production of polyacrylonitrile fibers, %*

Показатель	Все обследованные	Мужчины	Женщины	*p*
Возраст, лет	49,3 ± 10,3	49,2 ± 10,9	49,4 ± 9,9	0,9044
Нездоровое питание	67,6	52,4	35,6	0,0001
Низкая физическая активность	74,8	75,5	74,2	0,1590
Курение (независимо от количества)	46,7	63,2	35,0	0,0017
Употребление алкоголя	81,8	83,7	72,0	0,1690
25 кг/м^2 ≤ ИМТ <30 кг/м^2	34,3	40,4	30,0	0,2733
ИМТ ≥30 кг/м^2	41,6	36,8	45,0	0,3820
ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см женщин	23,4	29,8	18,8	0,1540
ОТ >102 см у мужчин и > 88 см женщин	52,6	40,3	61,3	0,0237
Доля ЖМ 21–25 % у мужчин и 31–33 % у женщин	6,6	10,5	3,8	0,631
Доля ЖМ >25 % у мужчин и >33 % у женщин	81,8	80,7	82,5	0,6446
Содержание ХС не-ЛПВП > 3,8 ммоль/л	80,2	81,3	79,5	0,5001
КА-ХС > 3	30,6	16,7	39,7	0,0086
Содержание ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	24,2	35,4	16,4	0,0004
Содержание ТГ > 2,3 ммоль/л	12,5	20,8	6,9	0,0002
Содержание глюкозы ≥ 6,1 ммоль/л	34,3	43,9	27,5	0,1780
Метаболический индекс ≤ 7,0	64,2	43,8	77,8	0,0002

сравнению с работниками возрастной группы 2 и в 1,6 раза относительно лиц в возрасте 50–59 лет; у обследованных с длительностью работы в профессии 30 лет и более ССР фатальных исходов был статистически значимо больше, чем у работников с профессиональным стажем менее 10 лет (табл. 4).

Обсуждение

Условия труда в производстве синтетических ПАН волокон характеризуются сочетанным интермиттирующим действием вредных химических веществ 1–4 классов опасности, повышенных уровней производственного шума, физических перегрузок и напряженности трудового процесса. Вредные условия труда (классы 3.13.3) в зависимости от экспозиции производственных факторов, воздействующих при выполнении различных видов работ, формируют профессиональный риск здоровью работников в категориях от малого до высокого, что требует разработки и внедрения мер по снижению его уровней.

БСК занимали второе ранговое место и в основном были представлены АГ, хронической ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Распространенность АГ превышала популяционный уровень по Российской Федерации по данным ЭССЕ-РФ-2 в 1,2 раза [16] и преимущественно диагностирована у мужчин. Кроме того, в 10,2 % наблюдений при нормаль-

Таблица 3. *Распространенность абсолютного риска СС осложнений по шкале SCORE среди работников производства ПАН волокон, %*

Table 3. *Prevalence of absolute risk of cardiovascular complications according to the SCORE scale among workers in the production of polyacrylonitrile fibers, %*

Уровень суммарного ССР	Все обследованные	Мужчины	Женщины	*p*
Низкий	9,0	1,9	11,3	> 0,05
Умеренный	54,1	45,3	77,4	0,0014
Высокий	25,2	30,2	11,3	0,0001
Очень высокий	11,7	22,6	0	0,0000

Таблица 4. *Суммарный уровень риска СС осложнений в разных возрастных и стажевых группах работников производства ПАН волокон, баллы*

Table 4. *Total risk level of cardiovascular complications in different age and length of service groups of workers in the production of polyacrylonitrile fibers, scores*

Группа	Уровень риска	*p*
По возрасту:		
группа 2	2,2 ± 0,50	
группа 3	5,2 ± 0,86	0,0483
группа 4	8,1 ± 1,11	<0,0001
По стажу:		
группа 1	3,0 ± 0,81	
группа 2	3,6 ± 0,64	0,8351
группа 3	4,2 ± 0,90	0,8275
группа 4	6,7 ± 1,09	0,0001

Примечание. Приведены значения статистической значимости различий с соответствующей 2-й возрастной и 1-й стажевой группой.

ном систолическом АД отмечалось превышение порога физиологической нормы для диастолического АД, что могло свидетельствовать о вторичной гипертензии и являться одним из симптомов поражения почек, крупных артериальных сосудов или эндокринной системы [17].

Обнаружена высокая распространенность среди работников производства ПАН волокон поведенческих факторов ССР – нездорового питания, недостаточной физической активности, курения табака и употребления алкоголя, частота выявления которых была больше средних уровней, установленных для взрослого населения Российской Федерации по результатам популяционного исследования ЭССЕ-РФ [18]. Так, распространенность курения превышала среднее популяционное значение в 2 раза, недостаточная физическая активность – в 1,9 раза, нездоровое питание – в 1,6 раза, употребление алкоголя – в 1,1 раза. Распространенность поведенческих факторов риска среди женщин была ниже, чем среди мужчин. Избыточная масса тела, висцеральное ожирение имели место более чем у половины обследованных работников, а избыточное содержание ЖМ, сочетавшееся, как правило, с нездоровым питанием и употреблением алкоголя, – в 81,2 % случаев.

Синергизм вышеперечисленных поведенческих факторов за счет активации свободнорадикальных процессов и хронического низкоуровневого воспаления может увеличивать риск формирования метаболически зависимого ожирения и ассоциированных с ним нарушений липидного и углеводного обмена, в том числе инсулинорезистентности, интенсифицировать развитие эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и кальцификации коронарных артерий, рост АД и свертывания крови, что в совокупности повышает вероятность развития БСК и их фатальных исходов [19]. При этом абдоминальное ожирение, обусловленное инсулинорезистентностью, рассматривается в качестве центрального звена, объединяющего метаболические и физиологические компоненты ССР [20].

Распространенность повышенного уровня ХС не-ЛПВП (80,2 %), отражающего суммарное содержание ХС в атерогенных фракциях сыворотки крови, в том числе хиломикронах, в целом не имела статистически значимых гендерных отличий и превышала среднюю величину этого показателя по Российской Федерации (74,6 %), установленного по результатам популяционного анализа дислипидемий [21]. Что касается гипертриглицеридемии, то ее распространенность традиционно превалировала у мужчин и соответствовала общероссийскому популяционному уровню [12].

Частота выявления повышенных значений КА-ХС, соответствующих умеренному риску атеросклероза, была статистически значимо больше у обследованных женщин и детерминирована снижением в их липопротеиновом профиле антиатерогенных фракций [22]. В большинстве случаев увеличение КА-ХС сочеталось с состоянием инсулинорезистентности, определяемым по величине метаболического индекса, что может свидетельствовать о формировании комплексной дисфункции липидного и углеводного обмена с исходом в метаболический синдром [2, 23], требующей, в первую очередь, коррекции рациона питания и минимизации алиментарно-зависимых факторов риска хронических неинфекционных заболеваний.

Более чем у трети обследованных работников старше 40 лет установлен высокий и очень высокий суммарный ССР в ближайшие 10 лет по шкале SCORE, при этом частота высокого и очень высокого риска СС осложнений среди мужчин была выше, чем у женщин, в 4,7 раза. Полученные данные соответствовали результатам российского национального исследования ЭССЕ-РФ, согласно которым у мужчин высокий риск встречается в 6 раз чаще по сравнению с женщинами [24]. Кроме того, у мужчин выявлено более выраженное превышение сосудистого возраста над календарным, что косвенно могло указывать на повышенную жесткость сосудистой стенки, свидетельствуя о раннем сосудистом старении, повышающим риск кардиоваскулярных осложнений (по шкале Framingem) [25].

Более высокая распространенность среди работников производства ПАН волокон относительно популяционной АГ и дислипидемии может быть связана с условиями труда. Хроническое воздействие повышенных уровней шума на высоких частотах может привести к стойкому увеличению АД и развитию гипертензивных реакций, возрастанию риска СС и цереброваскулярных заболеваний [5], общетоксическое воздействие цианидов и нитрилов, акрилатов, метанола – к хроническим профессиональным интоксикациям с вовлечением различных органов и систем (гемато-гепатобилиарной, нервной, бронхолегочной, СС, эндокринной). Вдыхание паров акрилатов даже низких в (менее ПДК) концентрациях сопровождается снижением электрической активности и дистрофическими нарушениями миокарда. Последствиями тканевой гипоксии при хронической интоксикации цианидами и нитритами также могут явиться ишемическая болезнь сердца, аритмии, заболевания периферических сосудов – атеросклероз, периферический ангиодистонический синдром [26]. Негативное воздействие цианидов, производственного шума может усиливаться тяжестью трудового процесса. Физические перегрузки и эмоциональное напряжение, обусловленное потенциальной угрозой аварийных ситуаций, риском для жизни и высокой ответственностью за безопасность других лиц, посменным характером работы, нарушающим циркадные ритмы, играют свою роль в развитии хронического профессионального стресса и ассоциированных с ним дислипидемий, сахарного диабета 2 типа, БСК, фатальных и нефатальных СС событий [6]. Синергический эффект действия производственных факторов, характерных для химического производства, на фоне физических и психоэмоциональных перегрузок может снижать физиологическую адаптивность организма, повышать риск развития хронической патологии, в том числе БСК, что согласуется с результатами исследований других авторов [27].

Результаты проведенных исследований позволили разработать комплекс мер многофакторной интегративной профилактики БСК на рабочем месте, включающий: оздоровление условий труда путем мониторинга содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, установки защитных звукоизоляционных экранов, контроля применения средств индивидуальной защиты органа слуха; оптимизацию режимов труда и отдыха; оптимизацию факторов трудового процесса за счет снижения его тяжести и учета эргономических требований в организации рабочих мест; модификацию поведенческих факторов риска с помощью информации о рисках, повышения мотивации к здоровому образу жизни, отказа от курения, повышения физической активности, здорового питания; медико-профилактические меры, включающие профилактические медицинские осмотры в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.01.2021 № 29н, дополнительные медицинские осмотры по выявлению начальных признаков нарушений состояния здоровья, диспансеризацию и диспансерное наблюдение группы риска; мероприятий вторичной профилактики – витаминизацию, дообследование и лечение в стационаре клиники общей и профессиональной патологии Саратовского МНЦ гигиены, санаторно-курортное лечение. Применительно к обследованной когорте работников важно включение в программу профессионального отбора поступающих на работу учета общих и дополнительных противопоказаний и наличия факторов риска БСК (неблагоприятная наследственность).

Ограничением исследования явилось проведение исследования в когорте работников одного предприятия. Результаты исследования имеют практическую значимость, заключающуюся в адресности и применимости разработанного комплекса мер профилактики развития БСК для промышленных производств химических волокон.

Заключение

Меры профилактики БСК у работников производства химических волокон должны содержать интегративные меры по сохранению здоровья на рабочем месте – обеспечение безопасных условий труда, информирование работников о модифицируемых факторах риска и негативных последствиях вредных привычек, повышение мотивации к здоровому образу жизни и самосохранительному поведению, медико-профилактические мероприятия.

Список литературы

1. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., Авдонина Н.Г., Медведева Е.А., Федоренко А.А., Кулаков В.В., … Соловьев А.Е. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы. *Рос. кардиол. ж*. 2019;24(11):69–82. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

2. Ostrominski J.W., Seferović P.M., Selvaraj S. Metabolic dysfunction: An important driver of incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart. Fail*. 2025;27(3):508–511. doi: 10.1002/ejhf.3507

3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulderst Y.M., Carballot D., Koskinas K.C., Back M., Bene-

tos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., … Williams B. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Рос. кардиол. ж*. 2022;27(7):51–55. doi: 10.15829/1560–4071-2022–5155

4. Российский статистический ежегодник. 2023. М.: Росстат, 2023. 704 с.

5. Kersten N., Backe E. Occupational noise and myocardial infarction: Considerations on the interrelation of noise with job demands. *Noise Health*. 2015;17(75):116–122. doi:10.4103/1463-1741.153403

6. Rossnagel K., Jankowiak S., Liebers F., Schulz A., Wild P., Arnold N., Seidler A., Hegewald J., Romero Starke K., Letzel S., … Latza U. Long working hours and risk of cardiovascular outcomes and diabetes type II: five-year follow-up of the Gutenberg Health Study (GHS). *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2022;95(1):303–312. doi:10.1007/s00420-021-01786-9

7. Руководство Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». Режим доступа: https://base.garant.ru/408890207/

8. Методические рекомендации МР 2.1.10.0033-11 «Оценка риска, связанного с воздействием факторов образа жизни на здоровье населения». Режим доступа: https://base.garant.ru/70651712/

9. Mathus-Vliegen L., Toouli J., Fried M., Khan A.G., Garisch J., Hunt R., Fedail S., Štimac D., Lemair T., Krabshuis J., … World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on obesity. *J. Clin. Gastroenterol*. 2012;46(7):555–561. doi: 10.1097/MCG.0b013e318259bd04

10. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (Национальные клинические рекомендации). 2017. Режим доступа: clck.ru/3Ngatz

11. Клинические рекомендации – Артериальная гипертензия у взрослых –2020–2021–2022 (20.01.2023), Режим доступа: clck.ru/3Ngayz

12. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.Д., Метельская В.А., Жернакова Ю.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А., Бойцов С.А. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2017;16(4):62–67. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67

13. Безрукова Г.А., Новикова Т.А., Микеров А.Н. Современные подходы к скрининг-диагностике риска метаболического синдрома на основе интегральных клинико-лабораторных показателей (обзор литературы). *Санитар. врач*. 2022;(1):32–34. doi: 10.33920/med-08-2201-04

14. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., Анциферова А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Баланова Ю.А., ... Марданов Б.У. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. 2022. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2022;21(4):5–232. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235

15. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. *Мед. альм*. 2021;66(1):64–73.

16. Deusdará R., de Moura Souza A., Szklo M. Association between obesity, overweight, elevated waist circumference, and insulin resistance markers among Brazilian adolescent students. *Nutrients*. 2022;14(17):3487. doi.org/10.3390/nu14173487

17. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин А.В., … Серебрякова В.Н. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилакт. мед.* 2014;17(5):42–52. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466

18. Mao Z., Bostick R.M. Associations of dietary, lifestyle, other participant characteristics, and oxidative balance scores with plasma F2-isoprostanes concentrations in a pooled cross-sectional study. *Eur. J. Nutr.* 2022;61(3): 1541–1560. doi: 10.1007/s00394-021-02754-2

19. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Е., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.В., Тарасов В.И., Редько А.Н., Викторова И.А., Прищепа Н.Н., … Мосейчук К.А. Распространенность, осведомленность, лечение и контроль гипертонии в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рац. фармакотерапия в кардиол*. 2019;15(4):450–466. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466

20. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., Белая Ж.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Рожинская Л.Я., Свириденко Н.Ю., Швецов М.Ю., … Хамидуллаева Г.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022). *Евраз. кардиол. ж.* 2023;(1):6–65. doi: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-65

21. Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., … Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рац. фармакотерапия в кардиол*. 2022;18(4):366–375. doi:10.20996/1819-6446-2022-07-01

22. Уразгильдеева С.А., Нижегородцев М.Ю., Садовников П.С., Ольховик А.Ю., Нохрин Д.Ю., Музалевская М.В., Шугурова И.В., Маленковская Д.Г., Трегубов А.В., Гуревич В.С. Возрастные и гендерные особенности липидного спектра крови городских жителей (по результатам кросс-секционного исследования). *Рац. фармакотерапия в кардиол*. 2017;13(5):637–644. doi. org/10.20996/1819-6446-2017-13-5-637-644

23. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2021. 120 с.

24. Шаповалова Э.Б., Максимов С.А., Артамонова Г.В. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2019;24(4):99–104. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-99-104

25. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериал. гипертензия*. 2017;23(2):160–171. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

26. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы. *Рос. мед. ж*. 2015;23(15):900–906.

27. Гимаева З.Ф., Каримова Л.К., Бакиров А.Б., Капцов В.А., Калимуллина Д.Х. Риски развития сердечно-сосудистых заболеваний и профессиональный стресс. *Анал. риска здоровью*. 2017;(1):106–115. doi: 10.21668/health.risk/2017.1.12

References

1. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Solovyeva A.E., Alieva A.S., Avdonina N.G., Medvedeva E.A., Fedorenko A.A., Kulakov V.V., … Soloviev A.E. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(11):69–82. [In Russian]. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

2. Ostrominski J.W., Seferović P.M., Selvaraj S. Metabolic dysfunction: An important driver of incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2025;27(3):508–511. doi: 10.1002/ejhf.3507

3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulderst Y.M., Carballot D., Koskinas K.C., Back M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., … Williams B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):51–55. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155

4. Russian statistical yearbook. 2023. Moscow: Rosstat, 2023. 704 p. [In Russian].

5. Kersten N., Backe E. Occupational noise and myocardial infarction: Considerations on the interrelation of noise with job demands. *Noise Health*. 2015;17(75):116–122. doi:10.4103/1463-1741.153403

6. Rossnagel K., Jankowiak S., Liebers F., Schulz A., Wild P., Arnold N., Seidler A., Hegewald J., Romero Starke K., Letzel S., … Latza U. Long working hours and risk of cardiovascular outcomes and diabetes type II: five-year follow-up of the Gutenberg Health Study (GHS). *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 2022;95(1):303–312. doi:10.1007/s00420-021-01786-9

7. Guide to hygienic assessment of factors of the production environment and the work process. Criteria and classification of working conditions. R 2.2.2006-05. Available at: https://base.garant.ru/408890207/ [In Russian].

8. Methodological recommendations MP 2.1.10.0033-11. Assessment of the risk associated with the impact of lifestyle factors on population health. Available at: https://base.garant.ru/70651712/ [In Russian].

9. Mathus-Vliegen L., Toouli J., Fried M., Khan A.G., Garisch J., Hunt R., Fedail S., Štimac D., Lemair T., Krabshuis J., … World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on obesity. *J. Clin. Gastroenterol*. 2012;46(7):555–561. doi: 10.1097/MCG.0b013e318259bd04

10. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (National clinical guidelines), 2017. Available at: clck.ru/3Ngatz [In Russian].

11. Clinical practice guidelines – Arterial hypertension in adults – 2020-2021-2022 (20.01.2023). Available at: clck.ru/3Ngayz [In Russian].

12. Meshkov A.N., Ershova A.I., Deev A.D., Metelskaya V.A., Zhernakova Yu.V., Rotar O.P., Shal'nova S.A., Boitsov S.A. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):62–67. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67

13. Bezrukova G.A., Novikova T.A., Mikerov A.N. Modern approaches to screening diagnostics of the risk of metabolic syndrome based on integrated clinical and laboratory indicators (review). *Sanitarnyy vrach = Sanitary Doctor.* 2022;(1):32–34. [In Russian]. doi: 10.33920/med-08-2201-04

14. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agal'tsov M.V., Aleksandrova L.M., Antsiferova A.A., Aronov D.M., Akhmedzhanov N.M., Balanova Yu.A., ... Mardanov B.U. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in of the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(4):5–232. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235

15. Bavrina A.P. Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analy-

sis of biomedical data. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2021;66(1):64–73. [In Russian]

16. Deusdará R., de Moura Souza A., Szklo M. Association between obesity, overweight, elevated waist circumference, and insulin resistance markers among Brazilian adolescent students. *Nutrients.* 2022;14(17):3487. doi: 10.3390/nu14173487

17. Balanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., … Serebryakova V.N. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the russian population: results of the ESSE-RF epidemiological study. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2014;17(5):42–52. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466

18. Mao Z., Bostick R.M. Associations of dietary, lifestyle, other participant characteristics, and oxidative balance scores with plasma F_2-isoprostanes concentrations in a pooled cross-sectional study. *Eur. J. Nutr.* 2022;61(3):1541–1560. doi: 10.1007/s00394-021-02754-2

19. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.V., Tarasov V.I., Redko A.N., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., … Moseychuk K.A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in russian federation (data of observational ESSE-RF-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

20. Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., Belaya Zh.E., Danilov N.M., Elfimova E.M., Litvin A.Yu., Rozhinskaya L.Ya., Sviridenko N.Yu., Shvetsov M.Yu., … Khamidullaeva G.A. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2023;(1):6–65. [In Russian]. doi: 10.38109/2225-1685-2023-1-6-65

21. Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Svinin G.E., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., Evstifeeva S.E., … Drapkina O.M. Non-high density lipoprotein cholesterol: a modern benchmark for assessing lipid metabolism disorders. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(4):366–375. [In Russian]. doi:10.20996/1819-6446-2022-07-01

22. Urazgildeeva S.A., Nizhegorodtsev M.Yu., Sadovnikov P.S., Olkhovik A.Yu., Nokhrin D.Yu., Muzalevskaya M.V., Shugurova I.V., Malenkovskaya D.G., Tregubov A.V., Gurevich V.S. Age and gender peculiarities of blood lipids in urban residents (cross-sectional study results). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(5):637–644. [In Russian]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-637-644

23. Roytberg G.E. Metabolic syndrome. Moscow: MEDpress-inform, 2021. 120 p. [In Russian].

24. Shapovalova E.B., Maksimov S.A., Artamonova G.V. Gender differences in cardiovascular risk. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2019;(4):99–104. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-99-104

25. Troitskaya E.A., Velmakin S.V. Concept of vascular age: a new tool for assessing cardiovascular risk. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2017;23(2):160–171. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

26. Babanov S.A., Baraeva R.A. Occupational cardiovascular diseases. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2015;23(15):900–906. [In Russian].

27. Gimaeva Z.F., Karimova L.K., Bakirov A.B., Kaptsov V.A., Kalimullina D.Kh. Risks of cardiovascular diseases evolvement and occupational stress. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis.* 2017;1:106–115. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2017.1.12

Сведения об авторах:

Новикова Тамара Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-1463-0559, e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru
Безрукова Галина Александровна, д.м.н., ORCID: 0009-0009-6254-3506, e-mail: bezrukovagala@yandex.ru
Кочетова Наталья Александровна, ORCID: 0000-0002-7324-0959, e-mail: kochetova_kna@mail.ru

Information about the authors:

Tamara A. Novikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1463-0559,
e-mail: novikovata-saratov@yandex.ru
Galina A. Bezrukova, doctor of medical sciences, ORCID: 0009-0009-6254-3506, e-mail: bezrukovagala@yandex.ru
Natalya A. Kochetova, ORCID: 0000-0002-7324-0959, e-mail: kochetova_kna@mail.ru

Поступила в редакцию 19.04.2025
После доработки 09.07.2025
После повторной доработки 06.09.2025
Принята к публикации 08.09.2025

Received 19.04.2025
Revision received 09.07.2025
Second revision received 06.09.2025
Accepted 08.09.2025

Академику Российской академии наук Марку Борисовичу Штарку 95 лет!



Марк (Маркс) Борисович Штарк родился 21 октября 1930 года в г. Одессе. Научную работу, посвященную экспериментальной электрофизиологии нервной системы, М.Б. Штарк начал еще будучи студентом Новосибирского государственного медицинского института (1948–1954 гг.). В 1959 г. защитил диссертацию «Афферентные системы чревных нервов» с присвоением степени кандидата медицинских наук, исследования для которой он выполнил, работая врачом в больницах Молотовской (ныне Пермской) области. В 1959 г. был назначен заведующим неврологическим отделением и кабинетом энцефалографии областной психиатрической больницы, где начал исследования мозга при низких температурах, которые закончил в Одессе, будучи заведующим отделом электрофизиологии Одесского научно-исследовательского психоневрологического института (1960–1966 гг.). В 1966 г. защитил диссертацию «Биоэлектрические и цитохимические применения в головном мозге зимнеспящих» на соискание ученой степени доктора биологических наук. Его докторская диссертация была выполнена на гибернаторах – животных, впадающих в оцепенение, выдерживающих температуру мозга, близкую к 0 °С, но не теряющих ни одной из своих функций после выхода из этого состояния. Первая монография М.Б. Штарка «Мозг зимнеспящих» вышла в свет в издательстве «Наука» в 1970 г., переведена в США (NASA), и ее материалы были использованы космическим центром Колумбийского университета (г. Нью-Йорк) для зондирования космоса гибернаторами, толерантными к лучевому «климату».

С 1966 г., когда его пригласили работать в Новосибирский Академгородок, возобновился «новосибирский» период, продолжающийся до сего дня. Марк Борисович был избран по конкурсу в отдел бионики Института автоматики и электрометрии СО АН СССР, где руководил лабораторией комплексных исследований нейронных систем (1966–1978). В 1979 г. организовал межакадемический отдел медицинской и биологической кибернетики, объединивший единой тематикой СО АН СССР и СО АМН (ИКЭМ). В ИКЭМ – Институте клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения Академии медицинских наук – М.Б. Штарк был руководителем отдела медицинской и биологической кибернетики (1986–1992 гг.), преобразованного впоследствии в научно-исследовательский институт (ИМБК), директором которого он стал. Процессы преобразований и слияний академических институтов в 90-х годах привели к тому, что в 1998 г. ИМБК стал Отделом НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (НИИМББ), М.Б. Штарк стал заместителем директора по научной работе НИИ, главным научным сотрудником. В 2018 г. НИМББ вошел в состав Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ), где Марк Борисович работает до сегодняшнего дня и является руководителем научного направления.

В 1988 г. он избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1999 году – академиком РАМН, в 2013 г. стал академиком РАН.

С 1966 по 1992 г. занимался анализом роли мозгоспецифических белков в деятельности нервной системы, проводил нейрокибернетические работы. Исследуя физиологическую функцию антигенов мозга, используя сочетание нейрофизиологических и иммунохимических технологий, выделил биологически активные низкомолекулярные белки и пептиды, которые выполняют регуляторную роль в деятельности мозга. Фундаментальное и прикладное следствие этой работы –

сегодняшняя наука иммунонейрофармакология. «Иммунонейрофармакология» – с таким названием в 1978 г. Медгиз выпустил книгу, а затем и целую серию: «Мозгоспецифические белки (антигены) и функции нейрона» (1985 г.); «Моноклональные антитела в нейробиологии» (1995 г.). Этот период в деятельности ученого продолжается до сих пор, пиком его является идея использования малых доз антител к мозгоспецифическим белкам в качестве нейротропных препаратов.

Вторая линия исследований – нейрокибернетическая – привела в 80-х – 90-х годах к организации нескольких лабораторий экспериментального и клинического характера, занимающихся теорией и практикой биоуправления – технологии, опирающейся на механизмы саморегуляции физиологических функций. За разработку КАМАК-систем автоматизации в экспериментальной и клинической медицине в 1985 г. он стал лауреатом премии Совета министров СССР, эти системы использовались в космической программе «Бион 82» для передачи и обработки информации с космической станции на Землю. Сотрудничество с электронщиками, программистами в Институте медицинской и биологической кибернетики на волне компьютерной революции в науке в 90-е годы дало мощный толчок к развитию систем нейробиоуправления, изучению когнитивных ресурсов человека, погруженного в замкнутый контур адаптивного управления физиологических функций, который организован современными аппаратно-программными средствами. Появилась известная во всем мире Новосибирская научная школа нейробиоуправления, фундаментальные исследования которой привели к разработке аппаратно-программных комплексов «БОС-ЛАБ» (2001 г.) и лечебно-реабилитационных методик на основе технологии биоуправления, широко представленных в клиниках России, СНГ и по всему миру.

В середине «нулевых» годов М.Б. Штарком были инициированы исследования модификации функциональной активности нейронных систем при развитии патологических состояний, в частности, ишемических поражений мозга и аффективных, депрессивных нарушений, выявление фМРТ- и ЭЭГ-маркеров, и поиск методов коррекции этих видов патологии. Он – подвижник «интерактивной нейробиологии» и нового поколения нейротерапии – фМРТ-биоуправления, под его руководством идет разработка новых лечебно-реабилитационных алгоритмов.

Сегодня М.Б. Штарк работает в области лечебно-диагностической технологии интерактивной нейростимуляции, основанной на синергичном неинвазивном фМРТ-ЭЭГ-картировании головного мозга, в результате использования которой получены принципиальные сведения о динамике восстановления инфаркта мозга в контуре «интерфейс–мозг–компьютер», предложена стереотопографическая карта управления ритмами ЭЭГ, создан функциональный «сетевой» клинико-физиологический атлас головного мозга человека. Разработанная медицинская технология внедрена в процесс нейрореабилитации пациентов в клинике ФИЦ ФТМ, она позволила повысить эффективность восстановления после острых нарушений мозгового кровообращения (инсультов), являющихся одной из основных причин инвалидизации.

Академик РАН М.Б. Штарк – Заслуженный деятель науки РФ (2001 г.), лауреат премии Правительства РФ (2005 г.), премии РАМН им. Н.И. Пирогова (1994 г.). Он является автором и соавтором более 400 научных работ (из них 24 – за последние три года).

Исследования Марка Борисовича, его соратников и учеников находятся на переднем крае науки и высоко котируются в профессиональной среде. В основе этого успеха – его неустанный труд, страсть к познанию и глубокая вера в силу науки. Жизнь Марка Борисовича – это пример истинного служения: знаниям и людям. Мы благодарны судьбе за шанс учиться у него и быть частью его команды.

С юбилеем, Марк Борисович! Пусть Ваша жизнь и дальше будет наполнена радостью, новыми открытиями и теплом близких!

Научный коллектив ФИЦ ФТМ

Исправления к статье

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 начимости кальцификатов эпифиза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(4):107–116. doi: 10.18699/SSMJ20250411

Страница 111. Подпись к рисунку.

1. «Головка стрелки (в) указывает на скопление мелких отдельных гранул («мозговой песок»)» – заменить на «Короткая стрелка (в) указывает на скопление мелких отдельных гранул («мозговой песок»)».

2. Добавить: Масштабный отрезок составляет 200 мкм (*а*), 50 мкм (*б*, *в*, *г*, *е*, *ж*), 20 мкм (*д*), 10 мкм (*з*).

The article alterations

Sufieva D.A., Fedorova E.A., Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Peculiarities of psammoma bodies distributionin the human pineal gland: a new approach to determining the functional significance of pineal gland calcifications. S*ibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(4):107–116. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250411

Page 111. The figure caption.

1. «Arrowhead (в) points to accumulation of small individual granules («brain sand») – replace with Short arrow (в) points to accumulation of small individual granules («brain sand»).

2. Add: The scale bar is 200 μm (*а*), 50 μm (*б*, *в*, *г*, *е*, *ж*), 10 μm (*з*).

Подписано в печать 29.10.2025. Выход в свет 31.10.2025. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 37,2. Уч.-изд. л. 34,16. Тираж 20 экз. Заказ № 224. 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

© Сибирское отделение РАН, 2025