СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Айрапетов Г.А., Найданов В.Ф., Самкович Д.А., Дмитров И.А., Загородний Н.В., Призов А.П., Суюнов Р.А., Данильянц А.А.
Возможность реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при костных дефектах гленоида 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 18

Анастасиева Е.А., Черданцева Л.А., Прокопович Т.Е., Медведчиков А.Е., Кирилова И.А.
Минимально-манипулированные клеточные продукты жировой ткани и костного мозга для восстановления костной ткани, что выбрать? Систематический обзор 28

Быков Ю.В.
Роль окислительного стресса в патогенезе COVID-19 40

Гайсина Е.Ф., Пржевальский Я.А.
Оценка патогенетических механизмов и влияния пародонтальной терапии на компенсацию сахарного диабета 52

Кабанова А.А., Окулич В.К., Шут В.Н., Кабанова С.А.
Современные материалы и сплавы для восстановления костных дефектов челюстно-лицевой области: от традиционных решений к инновационным технологиям 60

Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А., Сюникова К.А.
Роль нейротрофического фактора мозга в патогенезе бронхиальной астмы у пожилых 69

Луценко А.В., Самотруева М.А., Поройский С.В.
Раневой микробиом: механизмы патогенности и межмикробные взаимодействия *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* 84

Пашинская К.О., Самодова А.В.
Роль иммунорегуляторных белков крови в репродуктивном здоровье женщин, проживающих в условиях северных и арктических территорий 97

Сабанаев М.А., Бажукова Т.А., Кукалевская Н.Н., Давидович Н.В., Малыгина О.Г.
Факторы, влияющие на развитие кишечной микробиоты младенцев 108

Сергеева В.А., Булгакова С.В.
Саркопения при заболеваниях органов дыхания 117

Соколов Д.В.
Клинико-физиологическая характеристика факторов, лимитирующих восстановление нарушенных функций у пациентов после церебрального инсульта 129

Терехова Т.М., Ларионов П.М., Ларькин В.И., Симонович А.Е., Шершевер А.С., Ступак В.В.
Бактериальная целлюлоза в нейрохирургии: перспективы использования для восстановления твердой мозговой оболочки 140

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Озеркова Е.А., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И.
Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований: современные стратегии и клинические перспективы 147

Эргашев О.Н., Сагинбаев У.Р., Кобелев И.М.
О влиянии пандемии COVID-19 на проявления старения 160

Оригинальные исследования

Медико-биологические науки

Дудина Ю.И., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Махова О.А., Обухов И.П., Морозова Н.А., Онучина Н.В., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Лагунова М.В., Хоробрых М.Н., Парамонов И.В.
Влияние степени совместимости HLA-генотипа пациента и донора на результат аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 175

Малиновский А.В.
Превращается ли глицин в треонин при некетотической гиперглицинемии? 184

Reviews

Airapetov G.A., Naidanov V.F., Samkovich D.A., Dmitrov I.A., Zagorodnii N.V., Prizov A.P., Suyunov R.A., Daniliyants A.A.
The possibility of reverse shoulder arthroplasty in case of glenoid bone loss 6

Акль М.М., Ахмед А.
Целевая терапия феминизированной природы рака предстательной железы: изучение эстроген-зависимой метаболической перепрограммировки и ее терапевтического вмешательства: нарративный обзор 18

Anastasieva E.A., Cherdantseva L.A., Prokopovich T.E., Medvedchikov A.E., Kirilova I.A.
Minimally manipulated adipose tissue and bone marrow cellular products for bone tissue regeneration: what to choose? A systematic review 28

Bykov Yu.V.
The role of oxidative stress in COVID-19 pathogenesis 40

Gaisina E.F., Przhevalskii Ya.A.
Assessment of pathogenetic mechanisms and the effect of periodontal therapy on the compensation of diabetes mellitus 52

Kabanova A.A., Okulich V.K., Shut V.N., Kabanova S.A.
Modern materials and alloys for bone defect reconstruction in the maxillofacial area: from traditional solutions to innovative technologies 60

Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A., Syunikova K.A.
The role of brain-derived neurotrophic factors the pathogenesis of asthma in elderly 69

Lutsenko A.V., Samotrueva M.A., Poroyskiy S.V.
Wound microbiome: mechanisms of pathogenicity and intermicrobial interactions of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* 84

Pashinskaya K.O., Samodova A.V.
The role of immunoregulatory blood proteins in the reproductive health of women living in the Northern and Arctic territories 97

Sabanaev M.A., Bazhukova T.A., Kukalevskaya N.N., Davidovich N.V., Malygina O.G.
Factors influencing the development of intestinal microbiota of infants 108

Sergeeva V.A., Bulgakova S.V.
Sarcopenia in respiratory diseases 117

Sokolov D.V.
Clinical and physiological characteristics of factors limiting the restoration of impaired functions in patients after cerebral stroke 129

Terekhova T.M., Larionov P.M., Larkin V.I., Simonovich A.E., Shershever A.S., Stupak V.V.
Bacterial cellulose in neurosurgery: prospects for dural mater repair 140

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ozerkova E.A., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I.
Dendritic cell vaccines in immunotherapy of gynecological malignancies: current strategies and clinical perspectives 147

Ergashev O.N., Saginbaev U.R., Kobelev I.M.
On the impact of the COVID-19 pandemic on the manifestations of aging 160

Research articles

Biomedical sciences

Dudina J.I., Loginova M.A., Smirnova D.N., Makhova O.A., Obukhov I.P., Morozova N.A., Onuchina N.V., Minaeva N.V., Zorina N.A., Lagunova M.V., Khorobrykh M.N., Paramonov I.V.
The influence of the degree of compatibility of the patient and donor HLA genotype on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 175

Malinovsky A.V.
Can glycine be transformed into threonine at nonketonic hyperglycinemia? 184

Огудов А.С., Шестаков Н.А., Айзман Р.И., Новикова И.И., Козырева Ф.У., Бокарева Н.А.
Нарушения экскреторной функции почек при комбинированном действии сурьмы и мышьяка в субхроническом эксперименте 191

Серых А.Е., Храпова М.В., Петрова Е.С., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б.
Назначение синтетического монофенола ТС-13 совместно с доксорубицином усиливает антимитотический эффект и минимизирует побочное действие цитостатика при моделировании опухолевого роста 200

Флейшман М.Ю., Сальников А.А., Малофей Ю.Б.
Белоксинтетическая активность пульмональных фибробластов белых крыс при окислительном стрессе 212

Клиническая медицина

Журавлёва Ю.А., Турянская Ю.В., Гусев Е.Ю.
Интегральные критерии хронического метавоспаления у пациентов с гипергликемией 220

Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А.
Создание модели искусственного интеллекта для расчета гестационного возраста и прогноза риска рождения маловесного плода на основе динамического анализа ультразвуковой фетометрии 228

Корбут А.И., Хапаев Р.С., Климонтов В.В.
Влияние эмпаглифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми осложнениями 236

Никишев И.О., Сергеев Г.С., Верещагин В.Ю., Кривошапкин А.Л.
Модель сверточной нейронной сети для сегментации магнитно-резонансных изображений с опухолями головного мозга 247

Омельченко В.О., Данилова А.Н., Акимова А.А., Карпов М.А., Овчинников В.С., Королев М.А.
Анализ субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток синовиальной оболочки и периферической крови при различной активности ревматоидного артрита 256

Палаткин П.П., Васильченко Е.М., Гаврилюк О.Н., Ачкасов Е.Е., Владимирова О.Н.
Распространенность нарушений мочеиспускания у инвалидов с цереброваскулярной болезнью в Кемеровской области – Кузбассе 263

Рассохин В.В., Сулима Д.Л., Сулейманова С.С., Лялина Л.В., Федуняк И.П., Брусенская И.В.
Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С в Санкт-Петербурге в 2015–2024 гг. 270

Клинический случай

Рымар О.Д., Мустафина С.В., Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Рузаева Е.Д., Долинская Ю.А., Стоякина В.А., Радионова А.А.
ABCC8-ассоциированный диабет зрелого возраста у молодой женщины: клинические особенности и генетический анализ 279

Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Попонникова Т.В., Гончаренко В.А., Пиневич О.С.
Фуникулярный миелоз при B_{12}-дефицитной анемии в педиатрической практике 286

Профилактическая медицина

Загузов В.С., Лялина Л.В., Ветров В.В., Молчанова Ж.Р., Чугунова Г.В., Ревенко А.Б., Петухова М.Б., Калинина Е.Л.
Эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации в различные периоды развития эпидемического процесса COVID-19 293

Ogudov A.S., Shestakov N.A., Aizman R.I., Novikova I.I., Kozyreva F.U., Bokareva N.A.
Disturbances of renal excretory function under the combined action of antimony and arsenic in a subchronic experiment 191

Serykh A.E., Khrapova M.V., Petrova E.S., Romakh L.P., Kandalintseva N.V Menshchikova E.B.
Combined administration of synthetic monophenol TS-13 with doxorubicin enhances the antimitotic effect and mitigates adverse effects of the cytostatic in tumor growth model 200

Fleishman M.Yu., Salnikov A.A., Malofey Yu.B.
Protein-synthetic activity of white rat pulmonary fibroblasts under oxidative stress 212

Clinical medicine

Zhuravleva Yu.A., Turyanskaya Yu.V., Gusev E.Yu.
Integral criteria of chronic meta-inflammation in patients with hyperglycemia 220

Iutinsky E.M., Zheleznov L.M., Dvoryansky S.A.
Creation of an artificial intelligence model for calculating gestational age and predicting the risk of birth of a small fetus based on dynamic analysis of ultrasound fetometry 228

Korbut A.I., Khapaev R.S., Klimontov V.V.
Effect of empagliflozin on intrarenal blood flow parameters in patients with type 2 diabetes and vascular complications 236

Nikishev I.O., Sergeev G.S., Vereshchagin V.Yu., Krivoshapkin A.L.
Convolutional neural network model for segmentation of magnetic resonance images with brain tumors 247

Omelchenko V.O., Danilova A.N., Akimova A.A., Karpov M.A., Ovchinnikov V.S., Korolev M.A.
Analysis of the subpopulation composition of immunocompetent cells in the synovial membrane and peripheral blood in relation to rheumatoid arthritis activity 256

Palatkin P.P., Vasilchenko E.M., Gavrilyuk O.N., Achkasov E.E., Vladimirova O.N.
Prevalence of urination disorders among persons with cerebrovascular disease in Kemerovo region – Kuzbass 263

Rassokhin V.V., Sulima D.L., Suleymanova S.S., Lyalina L.V., Fedunyak I.P., Brusenskaya I.V.
Epidemiological and clinical features of chronic hepatitis C in Saint-Petersburg in 2015–2024 270

Case report

Rymar O.D., Mustafina S.V., Ovsyannikova A.K., Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ruzaeva E.D., Dolinskaya Yu.A., Stoyakina V.A., Radionova A.A.
ABCC8-associated with maturity-onset diabetes in a young woman: clinical features and genetic analysis 279

Fedoseeva I.F., Goncharenko A.V., Poponnikova T.V., Goncharenko V.A., Pinevich O.S.
Funicular myelosis with B_{12} deficiency anemia in pediatric practice 286

Preventive medicine

Zaguzov V.S., Lyalina L.V., Vetrov V.V., Molchanova Zh.R., Chugunova G.V., Revenko A.B., Petukhova M.B., Kalinina E.L.
Epidemiologic evaluation of vaccination efficacy during different periods of COVID-19 epidemic 293

УДК 617.3 DOI: 10.18699/SSMJ20250601
Обзор литературы / Review article

Возможность реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при костных дефектах гленоида

Г.А. Айрапетов[1, 2], В.Ф. Найданов[2], Д.А. Самкович[1], И.А. Дмитров[2], Н.В. Загородний[1], А.П. Призов[1], Р.А. Суюнов[3], А.А. Данильянц[1]

[1] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

[2] Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения г. Москвы
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42, с. 1

[3] Городская клиническая больница
357502, г. Пятигорск, ул. Пирогова, 22

Резюме

В ходе предоперационного планирования эндопротезирования плечевого сустава хирург сталкивается с костными дефектами гленоида более чем в 39 % случаев. Игнорирование костного дефекта гленоида приводит к мальпозиции гленоидального компонента эндопротеза, возможному соударению эндопротеза с лопаткой, чрезмерной медиализации центра ротации, что в свою очередь способно уменьшить силу и рычаг дельтовидной мышцы. Точная диагностика, оценка и выбор оптимального метода замещения костных дефектов необходимы для правильного функционирования эндопротеза и длительности срока его службы. Цель работы – провести обзор данных литературы за последние 10 лет, посвященной реверсивному эндопротезированию плечевого сустава у пациентов с костными дефектами гленоида, рассмотреть методы диагностики, показания, преимущества и недостатки, а также осложнения при различных методах замещения костных дефектов гленоида. **Материал и методы.** Поиск публикаций за период с 2014 по 2024 г. осуществлялся в базах данных PubMed, ResearchGate, ScienceDirect по запросу: («glenoid bone loss» или «glenoid bone deficiency») и «shoulder arthroplasty». **Результаты и их обсуждение.** Золотым стандартом и обязательным методом должно быть компьютерно-томографическое исследование, необходимое для трехплоскостной оценки дефекта гленоида и планирования позиционирования компонентов. В обзоре представлены различные классификации, однако универсальная классификация, которая не только описывает конфигурацию и степень дефекта, но и напрямую связана с тактикой лечения, на данный момент не разработана. Рассмотрены различные виды замещения дефектов. Показания, ограничения и недостатки каждого метода систематизированы в таблице. **Заключение.** На сегодняшний день в мировой литературе отсутствуют не только масштабные многолетние наблюдения и метаанализы по реверсивному эндопротезированию плечевого сустава при костных дефектах гленоида, но и сравнительные исследования разных видов лечения сопоставимых групп, что подчеркивает актуальность проведения новых исследований в данном направлении.

Ключевые слова: костные дефекты гленоида, эндопротезирование плечевого сустава, классификации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Самкович Д.А., e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com
Для цитирования. Айрапетов Г.А., Найданов В.Ф., Самкович Д.А., Дмитров И.А., Загородний Н.В. Призов А.П., Суюнов Р.А., Данильянц А.А. Возможность реверсивного эндопротезирования плечевого сустава при костных дефектах гленоида. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):6–17. doi: 10.18699/SSMJ20250601

The possibility of reverse shoulder arthroplasty in case of glenoid bone loss

G.A. Airapetov[1, 2], V.F. Naidanov[2], D.A. Samkovich[1], I.A. Dmitrov[2], N.V. Zagorodnii[1], A.P. Prizov[1], R.A. Suyunov[3], A.A. Daniliyants[1]

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

[2] *City Clinical Hospital № 31 of the Moscow Health Department*
119415, Moscow, Lobachevsky st., 42

[3] *City Clinical Hospital*
357502, Pyatigorsk, Pirogova st., 22

Abstract

During the preoperative planning of shoulder arthroplasty, the surgeon encounters bone defects of the glenoid in more than 39 % of cases. Ignoring the bone defect of the glenoid leads to the malposition of the glenoidal component of the endoprosthesis, scapular notching, excessive medialization of the center of rotation, which in turn can reduce the strength and leverage of the deltoid muscle. Accurate diagnosis, assessment and selection of the optimal method of bone defect replacement are necessary for the proper functioning of the endoprosthesis and the duration of its service life. Aim of the study was to review the literature data over the past 10 years on reverse shoulder replacement in patients with glenoid bone defects, to consider diagnostic methods, indications, advantages and disadvantages, as well as complications with various methods of restoration of glenoid bone defects. **Material and methods.** The search for publications from 2014 to 2024 was carried out in databases PubMed, ResearchGate, ScienceDirect upon request: ("glenoid bone loss" OR "glenoid bone deficiency") and "shoulder arthroplasty". **Results and discussion.** The gold standard and mandatory method should be computed tomography examination, which is necessary for three-plane evaluation of the glenoid defect and component positioning planning. The review presents various classifications, however, an universal classification that not only describes the configuration and degree of the defect, but is also directly related to treatment tactics has not been developed at the moment. Various types of defect replacement are considered. The indications, limitations and disadvantages of each method are systematized in the table. **Conclusions.** Nowadays, the world literature lacks not only large-scale long-term observations and meta-analyses on reverse shoulder arthroplasty for glenoid bone defects, but also comparative studies of different types of treatment for comparable groups, which emphasizes the relevance of conducting new research in this area.

Key words: glenoid bone deficiency, shoulder arthroplasty, classifications.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Samkovich D.A., e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com
Citation. Airapetov G.A., Naidanov V.F., Samkovich D.A., Dmitrov I.A., Zagorodnii N.V., Prizov A.P., Suyunov R.A., Daniliyants A.A. The possibility of reverse shoulder arthroplasty in case of glenoid bone loss. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):6–17. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250601

Введение

Первая зарегистрированная операция по эндопротезированию плечевого сустава (ЭППС) проведена 11 марта 1893 г. французским хирургом J.-E. Pean пациенту с туберкулезным артритом плечевого сустава, отказавшемуся от ампутации пораженной конечности [1]. В 1972 г. B.F. Reeves создал концепцию реверсивного ЭППС (РЭПС), а в 1985 г. Paul Grammont усовершенствовал идею и разработал основные принципы реверсивного эндопротезирования [2]. С того времени показания для ЭППС значительно расширились. В наши дни данную операцию выполняют у пациентов при первичном омартрозе (58,2 %), артропатии разрыва вращательной манжеты плеча (26,1 %), переломе проксимального отдела плечевой кости (11 %), ревматоидном артрите (1,7 %), асептическом некрозе головки плечевой кости (1,3 %), нестабильности плечевого сустава (0,8 %) и ряде других. Использование реверсивного эндопротеза имеет следующие показания: артропатия разрыва вращательной манжеты и псевдопаралич плеча при невозможности восстановления мышц вращательной манжеты, многооскольчатый перелом плечевой кости, застарелый вывих в плечевом суставе, ревизионное ЭППС [3]. По данным австралийского регистра, с 2008 по 2022 г. общее количество операций по ЭППС увеличилось на 227,6 %, в дальнейшем ожидается еще больший рост [4].

Целью ЭППС является не только устранение болевого синдрома, но и максимальное восстановление функции, объема движений, возвращение пациента к повседневной жизни, в том числе

спортивной, в кратчайшие сроки после операции [3, 5].

По данным литературы, в ходе предоперационного планирования хирург сталкивается с костными дефектами гленоида (КДГ) в 39 % случаев от общего числа выполняемых операций ЭППС [6], австралийский регистр сообщает о дефектах разной степени у 56 % пациентов, которым выполнялось ЭППС [4]. В группе пациентов с артропатией разрыва вращательной манжеты плеча (ВМП) отмечается верхний дефект гленоида, при первичном омартрозе и в случаях дисплазии – задний дефект, передний дефект встречается у пациентов с нестабильностью и рецидивирующими вывихами плечевого сустава. У больных ревматоидным артритом наблюдается значительная центральная эрозия гленоида [6]. Наиболее часто, в 70 % случаев, применяется РЭПС [4, 7].

Игнорирование КДГ приводит к мальпозиции гленоидального компонента эндопротеза, возможному соударению эндопротеза с лопаткой, чрезмерной медиализации центра ротации, что в свою очередь может потенциально уменьшить силу и рычаг дельтовидной мышцы [7]. Точная диагностика, оценка и выбор оптимального метода замещения костных дефектов необходимы для правильного функционирования эндопротеза и длительности его срока службы [8].

Цель данного исследования – провести обзор данных литературы за последние 10 лет, посвященной РЭПС у пациентов с КДГ, рассмотреть методы диагностики, показания, преимущества и недостатки, а также осложнения при различных методах замещения КДГ.

Материал и методы

Поиск публикаций за период с 2014 по 2024 г. осуществлялся в базах данных PubMed, ResearchGate, ScienceDirect по запросу: («glenoid bone loss» или «glenoid bone deficiency») и«shoulder arthroplasty». После исключения дубликатов получено 207 публикаций. Критерии включения: исследования в рамках РЭПС при дефектах гленоида. Критерии исключения: исследования с наблюдением менее пяти клинических случаев; литературные обзоры; работы, посвященные ревизионным операциям; исследования, в которых использовались анатомические эндопротезы; наблюдения длительностью менее 2 лет. В итоге в обзоре использованы 54 статьи.

Результаты

Этиология и классификация КДГ. У пациентов с КДГ наблюдается потеря костной массы во всевозможных плоскостях, однако локализация дефекта часто связана с первичной причиной артропатии.

Артропатия разрыва ВМП. У пациентов с разрывом ВМП в анамнезе происходит смещение головки вверх, что в свою очередь приводит к потере костной массы именно верхней части гленоида [9, 10]. Результатом игнорирования данного дефекта станет избыточное увеличение инклинации гленоидального компонента вверх во фронтальной плоскости, что в свою очередь приведет к повышению риска потери фиксации и нестабильности эндопротеза [11]. Наиболее часто используемой в данном случае является классификация, предложенная L. Favard et al., оценивающая степень и локализацию эрозии гленоида. Степень E0 характеризуется миграцией головки плечевой кости вверх без эрозии гленоида, E1 соответствует центральной, концентрической эрозии, при E2 определяется дефект верхней части гленоида, а при E3 дефект простирается от верхнего края до нижнего. Позже классификация была дополнена степенью E4, для которой характерно повреждение нижней части гленоида (рис. 1) [12, 13].

Классификация, специфичная для артропатии разрыва ВМП, создана K. Hamada et al. в 1990 г. и включает пять степеней, в дальнейшем ее модифицировали G. Walch et al., разделив четвертую степень на два подкласса (рис. 2). При 1-й степени акромиально-плечевое расстояние (АПР) сохранено и составляет более 6 мм, при 2-й степени оно менее 5 мм, при 3-й степени АПР также менее 5 мм, но определяется ацетабуляризация акромиона. В случае сужения суставной щели плечевого сустава без уменьшения АПР повреждение относится к степени 4A, в то время как степень 4B описывается как сужение суставной щели плечевого сустава в комбинации с уменьшением АПР; таким образом, четвертая степень отражает наличие артроза суставной поверхности лопатки. Пятая степень соответствует коллапсу головки плечевой кости [14–17].

Первичный омартроз. Первичный остеоартроз плечевого сустава с интактной ВМП ха-

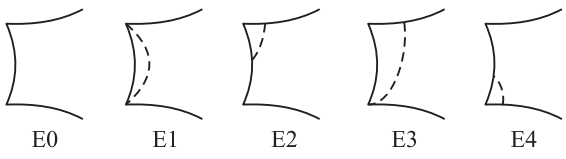


Рис. 1. *Классификация эрозии гленоида L. Favard et al. на фоне артропатии вращательной манжеты плеча [12, 13]*

Fig. 1. *L. Favard et al. classification of glenoid erosion in rotator cuff arthropathy [12, 13]*

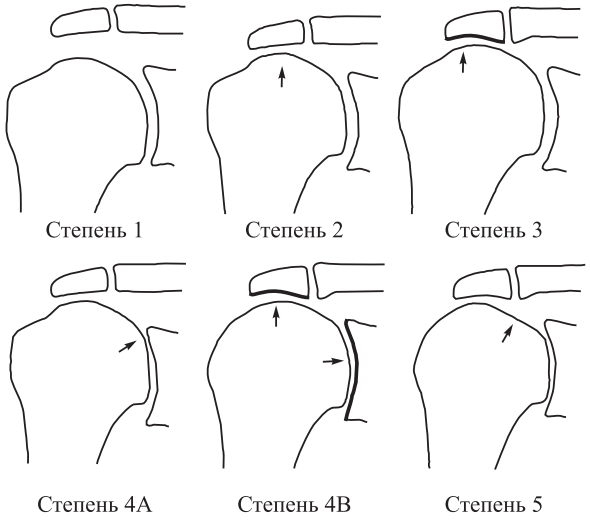


Рис. 2. *Классификация K. Hamada et al. в модификации G. Walch et al. [14]*
Fig. 2. *K. Hamada et al. classification modified by G. Walch et al. [14]*

рактеризуется преимущественным поражением задней части гленоида [18]. Недостаточная оценка степени КДГ при эндопротезировании может привести к установке гленоидального компонента в избыточной ретроверсии, что влечет за собой высокий риск развития нестабильности, нарушения фиксации и вывиха. Для точной оценки положения головки и локализации костного дефекта в аксиальной плоскости в ходе предоперационного планирования необходимы выполнение компьютерной томографии (КТ) плечевого сустава и последующая оценка по классификации G. Walch et al. [19]. Данная классификация основывается на положении головки плечевой кости относительно гленоида, а также степени и локализации костного дефекта (рис. 3). В последующем она была расширена M. J. Bercik et al. [20] и на данный момент включает в себя следующие четыре типа КДГ. При типе А головка центрирована, имеется концентрический износ гленоида и отсутствует подвывих. Тип А включает два подтипа: А1 – незначительная эрозия, и А2 – значительная центральная эрозия. Тип В: головка в заднем подвывихе, гленоид двояковогнут и есть асимметричный износ, имеет три подтипа: В1 – суставная щель сужена сзади, В2 – ретроверсия двояковогнутого гленоида, эрозия заднего края, В3 – ретроверсия гленоида более 15º и/или задняя сублюксация головки более 70º. К типу С относятся случаи дисплазии с ретроверсией более 15º независимо от наличия эрозии, а тип D характеризуется избыточной антеверсией гленоида или передней сублюксацией головки [21].

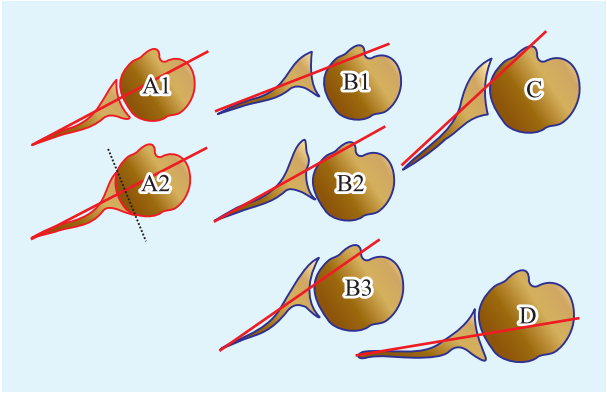


Рис. 3. *Классификация КДГ по G. Walch et al. [17]*
Fig. 3. *Classification of glenoid bone loss according G. Walch et al. [17]*

Ревматоидный артрит. У пациентов с воспалительным артритом, в частности с ревматоидным артритом, в большинстве случаев наблюдается центральная эрозия гленоида [22], что, в свою очередь, ведет к медиализации суставной линии, уменьшению рычага дельтовидной мышцы и, как следствие, неудовлетворительной функции плечевого сустава. Кроме этого при РЭПС в случаях медиализации центра ротации могут происходить соударения чаши эндопротеза и нижнего края шейки лопатки (scapular notching) [23]. Как и в случае с дефектами других локализаций, авторы уверены, что для диагностики и оценки центрального КДГ необходимо КТ-исследование плечевого сустава [23]. Классификация Levigne и Franceschi (рис. 4), предложенная в 1999 г., предназначена для оценки рентгенограмм плечевого сустава и дифференциации различных паттернов центральной эрозии головки плечевой кости, наблюдаемых у пациентов с ревматоидным артритом. Эта система включает три стадии: на первой стадии наблюдается незначительная центральная эрозия; на второй стадии эрозия распространяет-

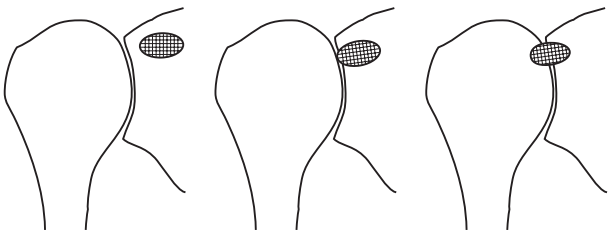


Рис. 4. *Классификация КДГ C. Levigne и J. Franceschi [24]*
Fig. 4. *C. Levigne and J. Franceschi classification of glenoid bone loss [17]*

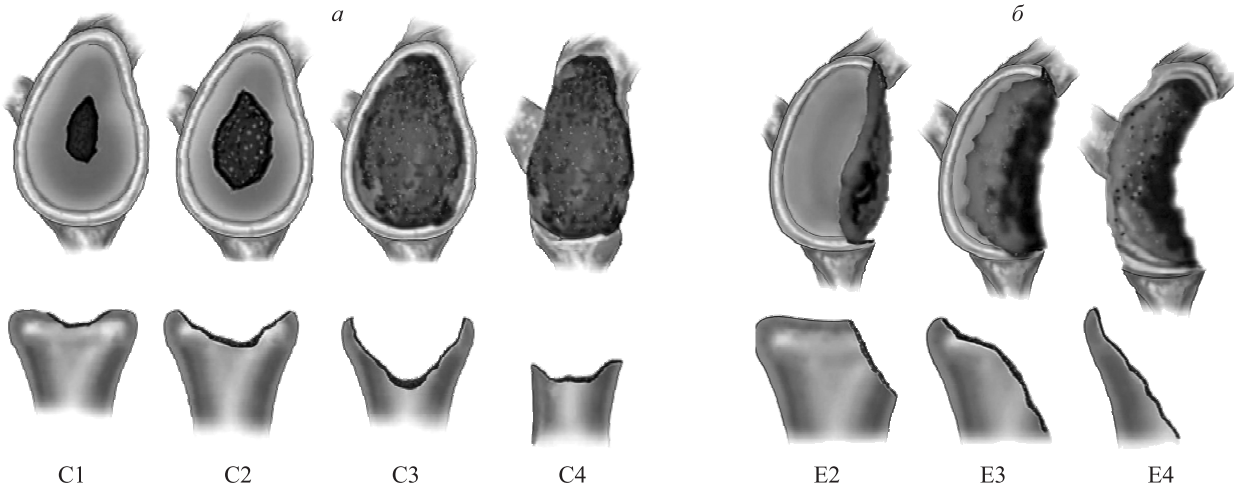


Рис. 5. *Классификация центральных (а) и эксцентрических (б) КДГ L. Seebauer и A. Gupta [27]*
Fig 5. *L. Seebauer and A. Gupta classification of central (a) and eccentric glenoid bone loss (б) [27]*

ся до уровня клювовидного отростка; третья стадия характеризуется центральной эрозией, простирающейся медиальнее уровня клювовидного отростка [24–26].

Еще одна классификация центральных КДГ предложена L. Seebauer и A. Gupta. При степени C1 дефект составляет менее 50 % переднезаднего диаметра суставной впадины, в то время как дефект C2 составляет более 50 % со стабильным сводом. Состояние C3 – глубокий дефект с нестабильным сводом, степень C4 сопровождается значительным разрушением суставной впадины и свода (рис. 5, *а*). Также авторы отдельно выделяют эксцентрические дефекты: E1 (небольшой эксцентрический дефект), E2 (затрагивает менее 30 % суставной поверхности), E3 (от 30 до 60 % суставной поверхности) и E4 (более 60 % гленоида) (рис. 5, *б*) [27].

Диагностика и предоперационное планирование

Восстановление суставной линии плечевого сустава является одним из наиболее важных критериев для успешного РЭПС [28]. Правильное расположение компонентов эндопротеза особенно сложно обеспечить при потере костной ткани в области суставной впадины. Разработки в области улучшения позиционирования компонентов включают в себя не только рентгенографию, но и усовершенствованные методы визуализации – МРТ и двух- и трехмерную КТ. Первичным исследованием при планировании ЭППС является рентгенография, которая выполняется в переднезадней, истинной переднезадней (Grashey), лопаточной (Y) и аксиллярной проекциях. По рентгенограммам хирург может оценить степень сужения суставной щели, наличие остеофитов, положение головки плечевой кости, определить стадию омартроза и провести, например, дифференциальную диагностику первичного омартроза с артропатией разрыва ВМП, однако рентгенологическая картина может сильно отличаться у одного и того же пациента в зависимости от направления рентгеновского луча, таким образом, простые рентгенограммы не дают возможности в полной мере выполнить предоперационное планирование, особенно при КДГ [29]. Ряд исследований демонстрирует расхождение в определении ретроверсии гленоида, положения суставной линии, степени выраженности КДГ при использовании традиционной рентгенографии в сравнении с КТ [30–32]. Таким образом, КТ обеспечивает более точную оценку плечевого сустава и дает большие возможности для предоперационного планирования, однако в случае с оценкой 2D-срезов неправильное выведение проекции также может привести к ошибкам [33].

При планировании оперативного вмешательства необходимо точно определить морфологию гленоида: высоту, ширину, версию, инклинацию. Для этого требуется оценка КТ в коронарной, по-

перечной и сагиттальной плоскостях, используя оси *X*, *Y*, *Z*, центр гленоида определяется как нулевая точка. В коронарной плоскости ось *X* проходит через нулевую точку и параллельно оси лопатки, ось *Y* – вдоль границ гленоида и параллельно суставной поверхности, ось *Z* – в поперечной плоскости через нулевую точку и тело лопатки [33]. По результатам КТ-исследования плечевого сустава у 131 пациента N. Ott et al. установили, что основание клювовидного отростка является анатомическим ориентиром для определения уровня суставной линии, который, в свою очередь, при наличии костного дефекта позволяет определить необходимый размер трансплантата для восстановления уровня суставной линии [34].

На данный момент существует возможность создания трехмерных моделей, что позволяет проведение пространственной оценки плечевого сустава [35]. Ряд исследований сравнили точность планирования при использовании двумерных КТ-изображений и 3D-реконструкций, и, хотя значительных различий не выявлено, авторы рекомендуют дополнительно использовать пространственные модели [33, 35, 36].

С активным развитием и ростом использования КТ в ходе подготовки к операции в области ЭППС появились программы для предоперационного планирования, которые позволяют не только оценить структуру плечевого сустава в рамках двух- и трехмерной реконструкции, но и смоделировать положение компонентов эндопротеза [37]. Оценка планирования, выполненного вручную хирургом, и автоматизированного планирования в ряде коммерческих программ показала различия между ними; таким образом, программы для предоперационного планирования являются удобным инструментом в подготовке, но требуют непосредственного контроля со стороны врача [38].

Хирургические техники реконструкции гленоида

Эксцентрическое римирование. Хирургическая техника эксцентрического римирования заключается в резекции края гленоида, противоположного стороне костного дефекта с целью восстановить нативную версию и устранить деформацию. E.G. McFarland et al. сообщают о применении эксцентричного римирования без использования костной пластики и медиализации гленоидального компонента при РЭПС у 42 пациентов с КДГ (Walch A2, B2, C) и интактной ВМП [39]. По данным 5-летнего наблюдения, в 5,2 % случаев потребовалось ревизионное вмешательство, в 19 % случаев отмечалось соударение чашки с нижним краем шейки лопатки, в том числе у 21, 60 и 6 % пациентов – при дефекте A2, B2 и C соответственно. Оценка по шкале American Shoulder and Elbow Surgeons Score (ASES) до операции составила 35,7 ± 18,4 балла, в послеоперационном периоде – 72,9 ± 20,0, авторы расценивают функциональные результаты как хорошие, а преимуществом использования предложенной техники считают отсутствие возможных осложнений при использовании костной пластики [40].

T. Wang et al. сравнили стабильность и смещение гленоидального компонента эндопротеза после 100 000 циклов работы с применением эксцентрического римирования и использования аугментов на 12 моделях лопатки с заданным 12-градусным задним дефектом гленоида. В ходе эксперимента миграция после эксцентрического римирования произошла у одной модели из шести, в то время как в группе с использованием аугмента данный показатель равен 3. Авторы подчеркивают, что хотя эксцентричное римирование ограничено в показаниях к применению и повреждает здоровую костную массу, данная техника при заднем КДГ может быть биомеханически более предпочтительна, чем использование аугментов; при косых дефектах аугменты могут вызывать напряжение сдвига, что потенциально снижает стабильность [41].

Костная пластика. В ситуациях, когда наблюдается значительный КДГ, для достижения удовлетворительного результата и надежной фиксации суставного компонента часто применяют костную пластику, используя как ауто-, так и аллотрансплантаты в комбинации, при необходимости – с эксцентрическим римированием. На сегодняшний день разработано множество хирургических техник [42], одной из которых является реверсивное эндопротезирование плечевого сустава с костным увеличением офсета (BIO-RSA). Проксимальный отдел плечевой кости представляет собой отличный материал для забора костного трансплантата (его размер и форму можно определить на основании предоперационного планирования), в трансплантате формируют центральное отверстие, через которое устанавливают метаглен. Суставную впадину лопатки подготавливают, удаляя весь хрящ до тех пор, пока не сформируется подходящее костное ложе [43]. Затем метаглен с костным трансплантатом устанавливают на гленоид и дополнительно фиксируют с помощью винтов через метаглен [43, 44]. В случаях, когда трансплантат из головки плечевой кости недоступен (перелом, ревизионная операция), его забирают из гребня подвздошной кости; показаны его эффективность и преимущества при первичном эндопротезировании [45, 46].

L. Ernstbrunner et al. применяли костную пластику при РЭПС у 41 пациента, используя как трансплантаты из головки плечевой кости, гребня подвздошной кости, так и аллотрансплантаты. По результатам более чем двухлетнего наблюдения, несмотря на частичную резорбцию трансплантатов в 22 % случаев, гетеротопическую оссификацию в одном случае, перелома ости лопатки в двух случаях, резорбцию костной массы в проксимальном отделе плечевой кости в одном случае, ревизионные вмешательства не потребовались. При оценке по шкале ASES средний балл составил 77 в послеоперационном периоде, а удовлетворенность пациентов лечением – 93 %. Авторы отмечают отсутствие зависимости частоты осложнений от выбора трансплантата [47].

Использование аугментов. Мануфактурные гленоидальные аугменты являются альтернативой костной пластике и эксцентрическому римированию. Показания к их применению аналогичны таковым для других методик, описанных выше. G. Merolla et al. установили, что аугменты являются подходящей альтернативой применению BIO-RSA для замещения КДГ, оба метода показали сопоставимые клинические и функциональные результаты [48]. В группе с BIO-RSA в 36,4 % случаев отмечались рентгенпрозрачные линии до 2 мм, в 34,1 % – истончение трансплантата. Таким образом, авторов настораживает потенциальная возможность резобрции трансплантата и потери фиксации при использовании BIO-RSA. Исследования степени резорбции по КТ демонстрируют сопоставимую частоту лизиса костной ткани [48].

Применение 3D-компонентов эндопротеза. Хотя все вышеперечисленные методики можно успешно применять в большинстве случаев, ряд дефектов требует масштабной реконструкции и создания индивидуальных компонентов эндопротеза [49]. Показания для применения 3D-компонентов зависят как от масштаба костного дефекта, так и от функциональных потребностей пациента. Применение индивидуальных 3D-компонентов эндопротеза не рекомендуется для лиц с ограниченными функциональными возможностями ввиду высокой стоимости и отсутствия предсказуемого результата [50]. Плоское основание стандартного гленоидального компонента и центральный стержень недостаточной длины не могут обеспечить адекватной первичной стабильности в случаях массивного костного дефекта. Критериями для фиксации стандартного гленоидного компонента являются минимальная толщина кости в 10 мм [50] и контакт не менее 50 % длины ножки метаглена с костной тканью [51].

M.S. Rashid et al. использовали 3D-компоненты эндопротеза у 42 пациентов, по результатам двулетнего наблюдения ревизия потребовалась в трех случаях, среди которых заменить гленоидальный компонент пришлось только в одном случае. У остальных больных наблюдалось улучшение функциональных результатов по шкале ASES в среднем от 22 (до операции) до 71 балла в послеоперационном периоде [52]. R. Ortmaier et al. выполнили 10 РЭПС у 9 пациентов с использованием индивидуальных 3D-компонентов. По результатам двулетнего наблюдения авторы отмечают улучшение функциональных показателей, интеграцию компонентов эндопротеза, отсутствие соударения компонентов и лопатки (scapular notching) и отсутствие необходимости ревизионных вмешательств во всех случаях [53].

Обсуждение

Анализ регистров показывает, что распространенность КДГ составляет от 39 до 60 %, свидетельствуя о необходимости точной диагностики, классификации и создания алгоритма выбора метода восполнения костных дефектов при РЭПС. Инструментальные методы исследования необходимы не только в рамках постановки диагноза, но и для предоперационного планирования. Традиционные рентгенограммы позволяют оценить стадию заболевания, наличие остеофитов, но точно определить с их помощью конфигурацию сустава, версию, инклинацию, уровень суставной щели, выраженность КДГ гленоида невозможно. Таким образом, золотым стандартом и обязательным методом должно быть КТ-исследование, оно необходимо для двух- и трехплоскостной оценки дефекта гленоида и планирования позиционирования компонентов. Особую роль для определения суставной линии играют костные ориентиры, среди которых клювовидный отросток показывает необходимый уровень латерализации основания гленоидального компонента эндопротеза. 3D-реконструкция и программы для предоперационного планирования могут быть дополнительным инструментом хирурга в ходе подготовки к оперативному вмешательству.

Основные классификации КДГ можно разделить на группы. Классификация по Walch производится в аксиальной плоскости, по Sirveaux и Favard – во фронтальной, Seebauer и Gupta – во всех плоскостях, все они основываются на КТ-исследовании. Для оценки по Hamada et al., по Levigne и Franceschi достаточно переднезадних рентгенограмм. Несомненно, классификацией КДГ по Walch является наиболее популярной, но для комплексной оценки необходимо использо-

Критерии выбора метода замещения КДГ
Criteria for choosing a GBL replacement method

Метод	КДГ			Ограничения, недостатки
	Walch	Favard	Seebauer	
Эксцентрическое римирование	A1, B1, B2, D	E0, E1, E2, E4	C1, E1	Ретроверсия >15º, необходимость латерализации
BIO-RSA (головка плечевой кости)	+A2, B3, C	+E3	+C2, C3 +E2, E3	Отсутствие головки плечевой кости, резорбция
Костная пластика с забором из гребня				Резорбция, дополнительный этап операции
Аугменты				Стоимость
3D-компоненты	+	+	+C4, E4	Стоимость

вать другие, специфичные для конкретных патологий. Так, она оценивает морфологию дефекта, но не коррелирует с выбором лечения, в то же время простая, основанная на рентгенограммах классификация Levigne и Franceschi при 3й степени указывает на распространенность дефекта за основание клювовидного отростка, что в свою очередь требует латерализации метаглена и использования методов замещения КДГ. Таким образом, одна универсальная классификация, которая не только описывает конфигурацию и степень КДГ, но и напрямую связана с тактикой лечения, на данный момент не разработана.

Существуют различные хирургические техники замещения КДГ, у каждой есть свои показания, преимущества и недостатки. При использовании эксцентричного римирования с медиализацией метаглена E.G. McFarland et al. добились отсутствия осложнений, связанных с замещением дефекта [39], в то же время по результатам их пятилетнего наблюдения в 5,2 % случаев потребовалась ревизия, а в 19 % отмечалось соударение чашки с нижним краем лопатки, что в долгосрочной перспективе может потенциально снизить срок службы эндопротеза [40]. При эксцентричных дефектах возможно применение углового аугмента или замещение дефекта в комбинации с эксцентрическим римированием. T. Wang et al. показали механическое преимущество эксцентрического римирования перед угловыми аугментами. Таким образом, по нашему мнению, эксцентрическое римирование может применяться как самостоятельная методика при эксцентричных дефектах и отсутствии необходимости в латерализации основания эндопротеза или, при более выраженных дефектах, в сочетании с другими методами.

Когда дефект требует латерализации метаглена, возможно использование различных методов костной пластики. BIO-RSA – экономичный и простой в применении метод, однако его использование возможно только при сохранной головке плечевой кости. Одними из потенциальных осложнений данной методики являются костная резорбция и отсутствие интеграции трансплантата, в разных исследованиях сообщают о резорбции в 2–30 % случаев. В то же время нет данных о зависимости между степенью резорбции и связанных с этим частотой ревизий или снижением функциональных показателей. Также возможно использование трансплантатов из гребня подвздошной кости или аллотрансплантатов, для которых характерны те же потенциальные осложнения.

При массивных КДГ, когда скомпрометированы анатомические ориентиры, отсутствует возможность стабильной фиксации стандартных компонентов эндопротеза, возможно использование индивидуального хирургического инструментария и индивидуальных 3D-компонентов. Последние представляют собой ключ к решению при тяжелой потере костной массы гленоида, но на данный момент отсутствуют исследования с большим сроком наблюдения. В то же время

существующие данные показывают удовлетворительные ранние и среднесрочные результаты [52, 53].

Учитывая разнообразие классификаций и методов восполнения КДГ, каждый из которых имеет определенные показания и ограничения, для наглядности они систематизированы в таблице.

Заключение

Ежегодно количество ЭППС неуклонно растет, вместе с тем КДГ диагностируются у более чем половины пациентов. С развитием ЭППС появляются и новые способы замещения КДГ, каждый из которых имеет свои показания, обладает преимуществами и недостатками. К сожалению, на сегодняшний день в мировой литературе отсутствуют не только масштабные многолетние наблюдения и метаанализы по данной теме, но и сравнительные исследования разных видов лечения сопоставимых групп, что подчеркивает актуальность проведения новых исследований в данном направлении.

Список литературы / References

1. Майков С.В. Эволюция эндопротезирования плечевого сустава. *Вестн. травматол. и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2020;27(1):84–90. doi: 10.17816/vto202027184-90

Maykov S.V. Evolution of shoulder arthroplasty. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni Nikolaya Nikolaevicha Priorova = N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2020;27(1):84–90. [In Russian]. doi: 10.17816/vto202027184-90

2. Frank J.K., Siegert P., Plachel F., Heuberer P.R., Huber S., Schanda J.E. The evolution of reverse total shoulder arthroplasty-from the first steps to novel implant designs and surgical techniques. *J. Clin. Med.* 2022;11(6):1512. doi: 10.3390/jcm11061512

3. Hermena S., Rednam M. Reverse shoulder arthroplasty. I*n: StatPearls.* Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.

4. Smith P.N., Gill D.R., McAuliffe M.J., McDougall C., Stoney J.D., Vertullo C.J., Wall C.J., Corfield S., Page R., Cuthbert A.R., Du P., Harries D., Holder C., Lorimer M.F., Cashman K., Lewis P.L. Hip, knee and shoulder arthroplasty: 2023 Annual Report, Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Adelaide, 2023. 482 p. doi: 10.25310/YWQZ9375

5. Yamada E., Kozono N., Nabeshima A., Tashiro E., Nakashima Y. Baseplate inferior offset affects shoulder range of motion in reverse shoulder arthroplasty in Asian population. *J. Orthop. Surg. Res.* 2024;19(1):25. doi: 10.1186/s13018-023-04506-w

6. Colasanti C.A., Lin C.C., Ross K.A., Luthringer T., Elwell J.A., Roche C.P., Virk M.S., Simovitch R.W., Routman H.D., Zuckerman J.D. Augmented baseplates yield optimum outcomes when compared with bone graft augmentation for managing glenoid deformity during reverse total shoulder arthroplasty: a retrospective comparative study. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2023;32(5):958–971. doi: 10.1016/j.jse.2022.10.015

7. Boileau P., Morin-Salvo N., Gauci M.O., Seeto B.L., Chalmers P.N., Holzer N., Walch G. Angled BIO-RSA (bony-increased offset-reverse shoulder arthroplasty): a solution for the management of glenoid bone loss and erosion. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2017;26(12):2133–2142. doi: 10.1016/j.jse.2017.05.024

8. Miller M., Chalmers P.N., Nyfeler J., Mhyre L., Wheelwright C., Konery K., Kawakami J., Tashjian R. Z. Rheumatoid arthritis is associated with increased symptomatic acromial and scapular spine stress fracture after reverse total shoulder arthroplasty. *JSES Int*. 2020;5(2):261–265. doi: 10.1016/j.jseint.2020.10.010

9. Navarro R.A. Long-term value may determine if RTSA for cuff-intact osteoarthritis with glenoid defects does not require bone grafts or augments. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2021;103(7):e30. doi: 10.2106/JBJS.21.00078

10. Sanchez-Sotelo J. Glenoid bone loss: Etiology, evaluation, and classification. *Instr. Course Lect.* 2019:68:65–78.

11. McFarland E.G., Huri G., Hyun Y.S., Petersen S.A., Srikumaran U. Reverse total shoulder arthroplasty without bone-grafting for severe glenoid bone loss in patients with osteoarthritis and intact rotator cuff. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2021;103(7):e30. doi: 10.2106/JBJS.21.00078

12. Franceschetti E., Giovannetti de Sanctis E., Gregori P., Paciotti M., Palumbo A., Franceschi F. Angled BIO-RSA leads to better inclination and clinical outcomes compared to Standard BIO-RSA and eccentric reaming: A comparative study. *Shoulder Elbow*. 2023;15(3, Suppl.):35–42. doi: 10.1177/17585732211067156

13. Haikal E.R., Fares M.Y., Abboud J.A. Patient-specific implants in reverse shoulder arthroplasty. *Clin. Shoulder Elb*. 2024;27(1):108–116. doi:10.5397/cise.2023.00038

14. Hamada K., Yamanaka K., Uchiyama Y., Mikasa T., Mikasa M. A radiographic classification of massive rotator cuff tear arthritis. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2011;469(9):2452–2460. doi: 10.1007/s11999-011-1896-9

15. Kääb M.J., Kohut G., Irlenbusch U., Joudet T., Reuther F. Reverse total shoulder arthroplasty in massive rotator cuff tears: does the Hamada classification predict clinical outcomes? *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2022;142(7):1405–1411. doi: 10.1007/s00402-021-03755-w

16. Dainotto T., Gómez D., Ernst G. Can distalisation and lateralisation shoulder angles in reverse arthroplasty interfere with the functional results in patients with rotator cuff arthropathy? *Rev. Bras. Ortop. (Sao Paulo)*. 2024;59(1):e93–e100. doi: 10.1055/s-0044-1779609

17. Gohlke F., Werner B. Humerale und glenoidale Knochendefekte in der Schulterendoprothetik: Klassifikation und Behandlungsprinzipien. *Der Orthopade.* 2017;46(12):1008–1014. doi: 10.1007/s00132-017-3484-5

Gohlke F., Werner B. Humeral and glenoid bone loss in shoulder arthroplasty : Classification and treatment principles. *Der Orthopade.* 2017;46(12):1008–1014. [In German]. doi: 10.1007/s00132-017-3484-5

18. Seidl A.J., Williams G.R., Boileau P. Challenges in reverse shoulder arthroplasty: Addressing glenoid bone loss. *Orthopedics*. 2016;39(1):14–23. doi: 10.3928/01477447-20160111-01

19. Italia K.R., Green N., Maharaj J., Launay M., Gupta A. Computed tomographic evaluation of glenoid joint line restoration with glenoid bone grafting and reverse shoulder arthroplasty in patients with significant glenoid bone loss. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2021;30(3):599–608. doi: 10.1016/j.jse.2020.09.031

20. Bercik M.J., Kruse K. 2nd, Yalizis M., Gauci M.O., Chaoui J., Walch G. A modification to the Walch classification of the glenoid in primary glenohumeral osteoarthritis using three-dimensional imaging. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2016;25(10):1601–1606. doi: 10.1016/j.jse.2016.03.010

21. Iannotti J.P., Jun B.J., Patterson T.E., Ricchetti E.T. Quantitative measurement of osseous pathology in advanced glenohumeral osteoarthritis. *J. Bone Joint Surg. Am*. 2017;99(17):1460–1468. doi: 10.2106/JBJS.16.00869

22. Wagner E., Sperling J.W. Management of glenoid bone loss in reverse shoulder arthroplasty. *Acta of Shoulder and Elbow Surgery* 2017;2:28–31.

23. Seidl A.J., Williams G.R., Boileau P. Challenges in reverse shoulder arthroplasty: Addressing glenoid bone loss. *Orthopedics*. 2016;39(1):14–23. doi: 10.3928/01477447-20160111-01

24. Levigne C., Franceschi J. Rheumatoid arthritis of the shoulder: radiological presentation and results of arthroplasty. In: Shoulder arthroplasty. Eds. G. Walch, P. Boileau. Berlin: Springer, 1999. S. 221–230.

25. He Y., Xiao L. B., Zhai W.T., Xu Y.L. Reverse shoulder arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: early outcomes, pitfalls, and challenges. *Orthop. Surg*. 2020;12(5):1380–1387. doi: 10.1111/os.12769

26. Lévigne C., Chelli M., Johnston T.R., Trojani M.C., Molé D., Walch G., Boileau P. Reverse shoulder arthroplasty in rheumatoid arthritis: survival and outcomes. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2021;30(10):2312–2324. doi: 10.1016/j.jse.2021.01.033

27. Gupta A., Thussbas C., Koch, M., Seebauer L. Management of glenoid bone defects with reverse shoulder arthroplasty-surgical technique and clinical outcomes. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2018;27(5):853–862. doi: 10.1016/j.jse.2017.10.004

28. Italia K.R., Green N., Maharaj J., Launay M., Gupta A. Computed tomographic evaluation of glenoid joint line restoration with glenoid bone grafting and reverse shoulder arthroplasty in patients with significant glenoid bone loss. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2021;30(3):599–608. doi: 10.1016/j.jse.2020.09.031

29. Jo Y.H., Kim D.H., Lee B.G. When should reverse total shoulder arthroplasty be considered in glenohumeral joint arthritis? *Clin. Shoulder Elb*. 2021;24(4):272–278. doi: 10.5397/cise.2021.00633

30. Andrin J., Macaron C., Pottecher P., Martz P., Baulot E., Trouilloud P., Viard B. Determination of a new computed tomography method for measuring the glenoid version and comparing with a reference method. Radio-anatomical and retrospective study. *Int. Orthop*. 2016;40(3):525–529. doi: 10.1007/s00264-015-2867-7

31. Mulligan R., Feldman J., Bonnaig N., Weller W., Miller R., Azar F., Throckmorton T. Comparison of axillary lateral radiography with computed tomography in the preoperative characterization of glenohumeral wear patterns and the effects of body mass index on quality of imaging. *Cur. Orthop. Pract.* 2019;30(5):471–476. doi: 10.1097/BCO.0000000000000784

32. Daggett M., Werner B., Gauci M.O., Chaoui J., Walch G. Comparison of glenoid inclination angle using different clinical imaging modalities. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2016;25(2):180–185. doi: 10.1016/j.jse.2015.07.001

33. Rojas J., Lievano, Jiménez A.M., González-Rico H.A., Salas M., Fierro G., González, J.C. Preoperative planning in reverse shoulder arthroplasty: plain radiographs vs. computed tomography scan vs. navigation vs. augmented reality. *Ann. Jt.* 2023;8:37. doi: 10.21037/aoj-23-20

34. Ott N., Kieback J.D., Welle K., Paul C., Burger C., Kabir K. The base of coracoid process as a reference for glenoid reconstruction in primary or revision reverse shoulder arthroplasty: CT-based anatomical study. *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2022;142(3):387–393. doi: 10.1007/s00402-020-03642-w

35. Reid J.J., Kunkle B.F., Greene A.T., Eichinger J.K., Friedman R.J. Variability and reliability of 2-dimensional vs. 3-dimensional glenoid version measurements with 3-dimensional preoperative planning software. *J. Shoulder Elbow Surg*. 2022;31(2):302–309. doi: 10.1016/j.jse.2021.07.011

36. Rocha Motta Filho G.D., Amaral M.V., Cohen M., Carvalho M.S.S., Fonseca R.S.D., Oliveira A.C.L. Comparison of manual two-dimensional and automated three-dimensional methods of assessing shoulder joint morphology through computed tomography images. *Rev. Bras. Ortop. (Sao Paulo).* 2024;59(4):e590–e598. doi: 10.1055/s-0044-1786821

37. Shah S.S., Sahota S., Denard P.J., Provencher M.T., Parsons B.O., Hartzler R.U., Dines J.S. Vari-

ability in total shoulder arthroplasty planning software compared to a control CT-derived 3D printed scapula. *Shoulder Elbow.* 2021;13(3):268–275. doi: 10.1177/1758573219888821

38. Hendel M.D., Werner B.C., Camp C.L., Gulotta L.V., Walch G., Dines D.M., Dines J.S. Management of the biconcave (B2) glenoid in shoulder arthroplasty: Technical considerations. *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ).* 2016;45(4):220–227.

39. McFarland E.G., Huri G., Hyun Y.S., Petersen S.A., Srikumaran U. Reverse total shoulder arthroplasty without bone-grafting for severe glenoid bone loss in patients with osteoarthritis and intact rotator cuff. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2016;98(21):1801–1807. doi: 10.2106/JBJS.15.01181.

40. McFarland E.G., Meshram P., Rojas J., Joseph J., Srikumaran U. Reverse total shoulder arthroplasty without bone-grafting for severe glenoid bone loss in patients with osteoarthritis and intact rotator cuff: A concise 5-year follow-up of a previous report. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2021;103(7):581–585. doi: 10.2106/JBJS.20.01042.

41. Wang T., Abrams G.D., Behn A.W., Lindsey D., Giori N., Cheung E.V. Posterior glenoid wear in total shoulder arthroplasty: eccentric anterior reaming is superior to posterior augment. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2015;473(12):3928–3936. doi: 10.1007/s11999-015-4482-8

42. Boileau P., Morin-Salvo N., Gauci M.O., Seeto B.L., Chalmers P.N., Holzer N., Walch G. Angled BIO-RSA (bony-increased offset-reverse shoulder arthroplasty): a solution for the management of glenoid bone loss and erosion. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(12):2133–2142. doi: 10.1016/j.jse.2017.05.024

43. Al-Omairi S., Albadran A., Dagher D., Leroux T., Khan M. Glenoid bone loss in shoulder arthroplasty: a narrative review. *Ann. Jt.* 2024;9:8. doi: 10.21037/aoj-23-24

44. Boileau P., Morin-Salvo N., Bessière C., Chelli M., Gauci M.O., Lemmex D.B. Bony increased-offset-reverse shoulder arthroplasty: 5 to 10 years' follow-up. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2020 Oct;29(10):2111–2122. doi: 10.1016/j.jse.2020.02.008.

45. Карапетян Г.С., Шуйский А.А. Наш первый опыт использования гидроксиапатитной пасты для улучшения интеграции гленоидального компонента реверсивного протеза при костном дефекте лопатки (случай из практики). *Acta Biomed. Sci.* 2023; 8(2): 203–213. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.20

Karapetyan G.S., Shuyskiy A.A. Our first experience with the use of hydroxyapatite paste to improve the integration of the glenoid component of a reverse prosthesis with a bone defect of the scapula (case report). *Acta Biomed. Sci.* 2023;8(2):203–213. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.20

46. Imai S. A sequential approach to the management of posterior glenoid defects in RSA: Angulated BIO versus multiple bioresorbable pinning-assisted structural bone-grafting. *JB JS Open Access*. 202121;6(4):e21.00049. doi: 10.2106/JBJS.OA.21.00049

47. Ernstbrunner L., Werthel J.D., Wagner E., Hatta T., Sperling J.W., Cofield R.H. Glenoid bone grafting in primary reverse total shoulder arthroplasty. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2017;26(8):1441–1447. doi: 10.1016/j.jse.2017.01.011

48. Merolla G., Giorgini A., Bonfatti R., Micheloni G.M., Negri A., Catani F., Tarallo L., Paladini P., Porcellini G. BIO-RSA vs. metal-augmented baseplate in shoulder osteoarthritis with multiplanar glenoid deformity: a comparative study of radiographic findings and patient outcomes. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2023;32(11):2264–2275. doi: 10.1016/j.jse.2023.04.028

49. Porcellini G., Micheloni G.M., Tarallo L., Paladini P., Merolla G., Catani F. Custom-made reverse shoulder arthroplasty for severe glenoid bone loss: review of the literature and our preliminary results. *J. Orthop. Traumatol.* 2021;22(1):2. doi: 10.1186/s10195-020-00564-6

50. Malhas A.M., Granville-Chapman J., Robinson P.M., Brookes-Fazakerley S., Walton M., Monga P., Bale S., Trail I. Reconstruction of the glenoid using autologous bone-graft and the SMR Axioma TT metal-backed prosthesis: the first 45 sequential cases at a minimum of two years' follow-up. *Bone Joint J.* 2018;100-B(12):1609–1617. doi: 10.1302/0301-620X.100B12.BJJ-2018-0494.R1

51. Malhas A., Rashid A., Copas D., Bale S., Trail I. Glenoid bone loss in primary and revision shoulder arthroplasty. *Shoulder Elbow.* 2016;8(4):229–240. doi: 10.1177/1758573216648601

52. Rashid M.S., Cunningham L., Shields D.W., Walton M.J., Monga P., Bale R.S., Trail I.A. Clinical and radiologic outcomes of Lima ProMade custom 3D-printed glenoid components in primary and revision reverse total shoulder arthroplasty with severe glenoid bone loss: a minimum 2-year follow-up. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2023;32(10):2017–2026. doi: 10.1016/j.jse.2023.04.020

53. Ortmaier R., Wierer G., Gruber M.S. Functional and Radiological Outcomes after Treatment with Custom-Made Glenoid Components in Revision Reverse Shoulder Arthroplasty. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):551. doi: 10.3390/jcm11030551

Сведения об авторах:

Айрапетов Георгий Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7507-7772, e-mail: airapetovga@yandex.ru
Найданов Вадим Федорович, e-mail: vadimfn@yandex.ru
Самкович Дмитрий Александрович, ORCID: 0000-0001-5770-7304, e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com
Дмитров Иван Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7051-0848, e-mail: dr.dmitrov@gmail.com
Загородний Николай Васильевич, проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0002-6736-9772,
e-mail: zagorodny-nv@rudn.ru
Призов Алексей Петрович, д.м.н., ORCID: 0000-0003-3092-9753, e-mail: prizov_ap@pfur.ru
Суюнов Ренат Акашаевич, ORCID: 0009-0004-2667-6444, e-mail: renat.suyunov@mail.ru
Данильянц Армен Альбертович, ORCID: 0000-0001-6692-0975, e-mail: armendts@mail.ru

Information about the authors:

Georgiy A. Airapetov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7507-7772, e-mail: airapetovga@yandex.ru
Vadim F. Naidanov, e-mail: vadimfn@yandex.ru
Dmitry A. Samkovich, ORCID: 0000-0001-5770-7304, e-mail: dmitry.samkovitch@gmail.com
Ivan A. Dmitrov, Ph.D., ORCID: 0000-0001-7051-0848, e-mail: dr.dmitrov@gmail.com
Nikolay V. Zagorodnii, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0002-6736-9772,
e-mail: zagorodny-nv@rudn.ru
Aleksey P. Prizov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3092-9753, e-mail: prizov_ap@pfur.ru
Renat A. Suyunov, ORCID: 0009-0004-2667-6444, e-mail: renat.suyunov@mail.ru
Armen A. Daniliyants, ORCID: 0000-0001-6692-0975, e-mail: armendts@mail.ru

Поступила в редакцию 02.07.2025
Принята к публикации 24.11.2025

Received 02.07.2025
Accepted 24.11.2025

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

AbstractProstate 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):18–27. [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[1], А. Ахмед[2]

[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):18–27. doi: 10.18699/SSMJ20250502

Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic autoimmune disorder characterized by the selective destruction of pancreatic beta cells, resulting in absolute insulin deficiency. Predominantly affecting children and young adults, T1DM manifests with hallmark symptoms such as polyuria, polydipsia, and weight loss, necessitating lifelong insulin therapy [1]. Despite extensive research, the precise mechanisms driving beta-cell autoimmunity remain incompletely elucidated [2]. The prevailing autoimmune hypothesis posits that genetic predisposition, coupled with environmental triggers, precipitates an aberrant immune response targeting beta-cell antigens. However, this model fails to fully account for the variability in disease progression, the presence of autoantibodies in non-progressors, and the localized patterns of beta-cell loss, underscoring critical gaps in our understanding of T1DM pathogenesis. We propose a novel paradigm, the peritoneal protection hypothesis (PPH), which suggests that structural defects in the peritoneal membrane enveloping the pancreatic tail may serve as a critical initiator of autoimmune activation in T1DM. Unlike other pancreatic regions, the tail is uniquely intraperitoneal, rendering its beta-cell-rich microenvironment vulnerable to immune infiltration if the peritoneal barrier is compromised. This hypothesis reframes T1DM as a condition influenced not solely by systemic immune dysregulation but also by localized anatomical vulnerabilities that facilitate immune access to beta cells. The objectives of this narrative review are threefold: first, to critically reassess the traditional autoimmune hypothesis of T1DM in light of emerging anatomical and immunological insights; second, to synthesize evidence supporting the role of peritoneal membrane defects in beta-cell vulnerability; and third, to explore therapeutic interventions, particularly those leveraging pharmacological agents such as GLP-1 receptor agonists and ultra-long-acting insulins, that may restore peritoneal integrity and preserve beta-cell function. By integrating these perspectives, this study aims to redefine the etiological landscape of T1DM and propose innovative strategies for its prevention and management.

Methodology

This narrative review synthesized multidisciplinary evidence to explore the role of peritoneal membrane defects in triggering autoimmune beta-cell destruction in T1DM. The review encompassed anatomical, immunological, and therapeutic dimensions, with particular emphasis on interventions capable of restoring mesothelial integrity. A structured literature search was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science databases, covering the period from 2000 to 2024. Search terms included "type 1 diabetes mellitus", "pancreatic tail", "peritoneal membrane", "mesothelial cells", "GLP-1 receptor agonists", "degludec insulin", "mesenchymal stem cells", "hydrogels", and "anti-TNF therapies", combined using Boolean operators. Inclusion criteria focused on English-language peer-reviewed studies, including experimental models, clinical trials, and reviews that addressed the anatomical properties of the peritoneal membrane, its immunological role in T1DM, and the therapeutic modulation of peritoneal function. Articles lacking full-text access, written in other languages, or failing to address the core hypothesis were excluded. After initial retrieval of 612 articles, 137 duplicates were removed.

Abstract screening excluded 356 irrelevant studies, and full-text review of 119 articles led to the inclusion of 44 studies deemed methodologically robust, as assessed using the SANRA checklist (minimum score: 9/12). Particular focus was given to studies evaluating therapeutic agents such as GLP-1 receptor agonists, ultra-long-acting insulin (degludec), mesenchymal stem cells, anti-inflammatory biomaterials (hydrogels), and immunomodulatory monoclonal antibodies and their capacity to reinforce peritoneal integrity. These findings were thematically analyzed to construct a unified pathophysiological model linking anatomical disruption to immune-mediated beta-cell destruction and to outline promising therapeutic strategies grounded in the restoration of peritoneal barrier function.

Anatomical and immunological background

The pancreatic tail, a slender, intraperitoneal segment of the pancreas situated adjacent to the spleen within the splenorenal ligament, is distinguished by its unique anatomical and immunological properties [3]. Constituting approximately 15–20 % of the pancreatic mass, the tail harbors a disproportionately high density of islets of Langerhans, with 25–30 % of the pancreas's insulin-producing beta cells and an elevated expression of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors, which enhance insulin secretion and beta-cell proliferation [4]. Enveloping this region is the peritoneal membrane, a serous layer of mesothelial cells that forms a selective barrier within the intraperitoneal space [5]. Anatomically, this membrane shields the pancreatic tail from external stressors, while immunologically, it maintains an anti-inflammatory microenvironment through the secretion of cytokines such as IL-10 and TGF-β [6]. These cytokines, alongside major histocompatibility complex (MHC) molecules expressed by mesothelial cells, regulate immune cell trafficking and promote immune tolerance, safeguarding beta cells from autoreactive infiltration [7]. Disruption of this peritoneal barrier, whether through structural defects or inflammatory insults, may expose the beta-cell-rich tail to immune-mediated damage, positioning it as a critical nexus in the pathogenesis of T1DM.

The hypothesis and proposed mechanisms

The PPH posits that structural and functional defects in the peritoneal membrane enveloping the pancreatic tail precipitate immune-mediated beta-cell destruction in T1DM, challenging the conventional view of T1DM as solely an immune-driven disorder. The peritoneal membrane, a mesothelial barrier, normally restricts immune cell access to the beta-cell-rich pancreatic tail. Compromise of this barrier whether through congenital anomalies, inflammatory damage, or environmental insults renders beta cells vulnerable to autoreactive immune infiltration, initiating or amplifying autoimmune cascades. Under physiological conditions, mesothelial cells maintain barrier integrity via tight junctions and secrete anti-inflammatory cytokines, such as interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor-beta (TGF-β), which suppress immune activation. Defects in this membrane, such as thinning or fibrosis, disrupt these junctions, increasing permeability [8].

This allows peritoneal macrophages and dendritic cells to access beta-cell antigens, processing them via MHC class II molecules for presentation to CD4+ T-helper cells. Activated CD4+ T cells orchestrate cytotoxic CD8+ T-cell recruitment, which directly mediate beta-cell apoptosis through perforin-granzyme pathways [9, 10]. Concurrently, peritoneal B cells may produce autoantibodies (e.g., anti-GAD, anti-IA-2), triggering complement activation and amplifying beta-cell lysis, further accelerating autoimmune progression [11]. We propose three novel mechanisms that may contribute to peritoneal membrane dysfunction, expanding the hypothesis's scope. First, dysbiosis of the gut microbiome may exacerbate peritoneal vulnerability. Reduced populations of bacteria producing short-chain fatty acids, such as Faecalibacterium prausnitzii, diminish its levels (e.g., butyrate), which normally enhance mesothelial IL-10 production and barrier integrity [12, 13]. This dysbiotic state fosters a

pro-inflammatory peritoneal microenvironment, upregulating cytokines like TNF-α and IL-6, which impair mesothelial tight junction proteins (e.g., zonula occludens-1 (ZO-1), occludin), facilitating immune cell ingress [14, 15]. Second, mechanical stress on the peritoneal membrane, potentially induced by microtrauma from abdominal surgeries, infections, or visceral fat accumulation, may compromise its structural integrity [16]. Such stress activates mechanotransduction pathways, including integrin-mediated focal adhesion kinase signaling, leading to mesothelial apoptosis and extracellular matrix (ECM) remodeling, which weakens the barrier and permits immune cell transmigration [17]. Third, lymphatic interactions may amplify immune activation. The pancreatic tail's proximity to peritoneal lymphatic vessels enables antigen-presenting cells that have engulfed beta-cell antigens to migrate to regional lymph nodes, such as the pancreaticoduodenal nodes [18].

Here, antigen-presenting cells present antigens to naïve T cells, initiating clonal expansion of autoreactive T-cell populations that recirculate to the pancreatic tail, perpetuating beta-cell destruction [19]. Inflammation and oxidative stress play pivotal roles in exacerbating peritoneal defects, though their discussion is herein focused on their direct effects on the membrane (Fig.). Chronic inflammation, driven by elevated TNF-α, IL-1β, and IL-6, disrupts mesothelial homeostasis by activating nuclear factor-kappa B (NF-κB) signaling, which downregulates anti-inflammatory cytokine production and compromises tight junction integrity [20]. Simultaneously, oxidative stress, characterized by reactive oxygen species accumulation, induces lipid peroxidation and protein oxidation in mesothelial cells, triggering apoptosis and ECM degradation. These processes collectively enhance peritoneal permeability, enabling immune cell infiltration and antigen exposure, thus linking structural defects to autoimmune activation [21].

Supporting evidence

The PPH posits that an intact peritoneal membrane safeguards pancreatic beta cells from autoimmune destruction in T1DM, and its compromise precipitates immune-mediated beta-cell loss. Here, we synthesize existing evidence from clinical and imaging studies that support this paradigm, with a focus on the peritoneal membrane's protective role, and propose novel investigative approaches to further validate this hypothesis.

Current evidence underscores the interplay between peritoneal integrity and beta-cell preservation. A pivotal clinical study investigated semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, in 10 newly diagnosed T1DM patients aged 21–39. Initiated within three months of diagnosis, semaglutide treatment enabled all patients to discontinue prandial insulin within three months, with seven discontinuing basal insulin within six months. Glycated hemoglobin (HbA1c) decreased from 11.7 % to 5.7 % over 12 months, accompanied by increased fasting C-peptide levels, indicating enhanced endogenous insulin secretion. These findings suggest that GLP-1 agonists may mitigate beta-cell stress, potentially by stabilizing peritoneal membrane function through anti-inflammatory effects, as GLP-1 receptors are densely expressed in the pancreatic tail. Although the study did not directly assess peritoneal integrity, its outcomes align with the hypothesis that preserving the peritoneal microenvironment enhances beta-cell resilience during the critical "honeymoon phase" of T1DM [22]. Imaging studies further corroborate the hypothesis by revealing structural alterations in the pancreatic tail of T1DM patients conducted a case-control ultrasonographic study comparing pancreatic morphology in T1DM patients and healthy controls. Their findings demonstrated a significant reduction in pancreatic tail diameter in T1DM patients ($p < 0.001$), alongside increased echogenicity with disease duration ($p = 0.015$), indicative of chronic remodeling and immune infiltration [23].

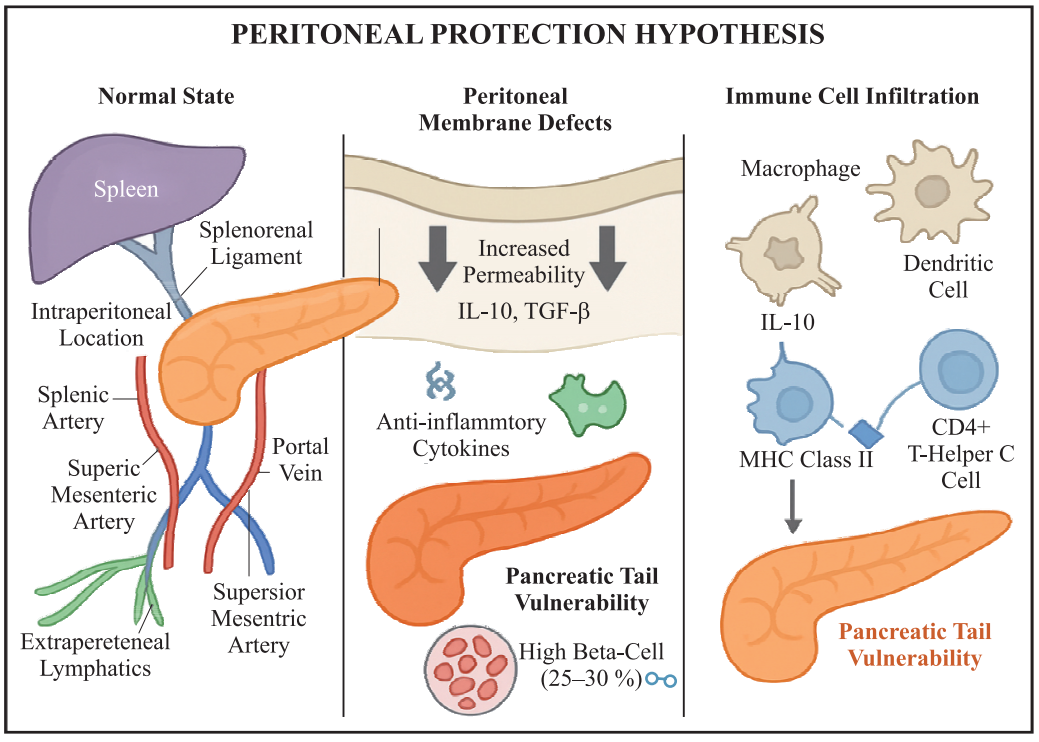
These changes suggest that the pancreatic tail, enveloped by the peritoneal membrane, is disproportionately affected in T1DM, potentially due to compromised peritoneal protection allowing localized immune access. While ultrasonography lacks the resolution to directly visualize peritoneal defects, these observations support the notion that anatomical vulnerabilities in the tail contribute to beta-cell loss [23]. To strengthen this evidence base, we propose two innovative investigative strategies. First, advanced imaging techniques, such as high-resolution MRI with contrast-enhanced sequences or positron emission tomography targeting mesothelial markers, could non-invasively assess peritoneal membrane thickness, integrity, and inflammatory status in T1DM patients versus controls.

Such modalities, increasingly utilized in peritoneal metastasis research, offer superior resolution to detect subtle defects or fibrosis, providing direct evidence of the membrane's role in beta-cell protection. Second, genomic analysis, specifically genome-wide association studies, could identify genetic variants associated with peritoneal membrane dysfunction. Polymorphisms in genes regulating ECM components (e.g., collagen, fibronectin) or inflammatory pathways (e.g., IL-6, NOD2) may predispose individuals to peritoneal permeability, correlating with T1DM susceptibility. Recent genome-wide association studies studies have linked T1DM risk to immune-regulatory genes, but none have explored peritoneal-specific loci,

presenting a novel research frontier [24]. Additional indirect evidence supports the peritoneal membrane's protective function. Experimental models, such as peritoneal islet transplantation in diabetic rodents, demonstrate that the peritoneal cavity provides an immunologically privileged environment, with encapsulated islets achieving sustained glycemic control. These findings, while not directly addressing T1DM autoimmunity, highlight the membrane's capacity to shield beta cells from immune attack when intact. Collectively, these clinical, imaging, and experimental observations, alongside proposed advanced methodologies, provide a compelling foundation for the PPH, emphasizing the peritoneal membrane as a critical determinant of beta-cell survival in T1DM [25].

Therapeutic interventions

GLP-1 receptor agonists enhance beta-cell function and exert potent anti-inflammatory effects, potentially reinforcing peritoneal integrity. By binding to GLP-1 receptors highly expressed on pancreatic tail beta cells, these agents stimulate cAMP signaling, activating protein kinase A [26]. This cascade upregulates anti-apoptotic proteins (e.g., Bcl-2), reducing beta-cell death under autoimmune stress [27]. Immunologically, GLP-1 agonists suppress peritoneal inflammation by inhibiting NF-κB activation in mesothelial cells, decreasing pro-inflammatory cytokine production (e.g., tumor necrosis factor-alpha TNF-α, interleukin-6 IL-6) and enhancing interleukin-10 (IL-10) secretion [28]. This fosters a tolerogenic microenvironment, limiting antigen-pre-



Overview of the PPH in T1DM. In the normal state, the peritoneal membrane surrounds the pancreatic tail, maintaining an anti-inflammatory microenvironment (IL-10, TGF-β) to prevent immune cell infiltration; peritoneal membrane defects increase permeability, disrupting this protective barrier; immune cell infiltration, involving macrophages, dendritic cells, and CD4+ T-helper cells via MHC class II antigen presentation, leads to beta-cell destruction, emphasizing the pancreatic tail's vulnerability due to its intraperitoneal location and high beta-cell density (25–30 %)

Обзор гипотезы перитонеальной защиты при СД1. В нормальном состоянии брюшинная оболочка окружает хвост поджелудочной железы, поддерживая противовоспалительную микросреду (IL-10, TGF-β), которая препятствует проникновению иммунных клеток; дефекты брюшинной оболочки увеличивают ее проницаемость, нарушая защитный барьер; инфильтрация иммунных клеток, включая макрофаги, дендритные клетки и Т-хелперы CD4+ через презентацию антигенов с участием молекул MHC класса II, приводит к разрушению бета-клеток, что подчеркивает уязвимость хвоста поджелудочной железы, обусловленную его внутрибрюшинным расположением и высокой плотностью бета-клеток (25–30 %)

senting cell activation and T-cell infiltration, thereby protecting beta cells from cytotoxic $CD8^+$ T-cell attack via perforin-granzyme pathways [29]. As an ultra-long-acting insulin, degludec provides stable glycemic control, mitigating metabolic stressors that exacerbate peritoneal damage [30]. By maintaining euglycemia, degludec reduces hyperglycemia-induced reactive oxygen species generation in mesothelial cells, which otherwise triggers lipid peroxidation and apoptosis through caspase-3 activation. This preserves mesothelial tight junction proteins (e.g., ZO-1, occludin), preventing immune cell transmigration.

Additionally, degludec's glucotoxicity reduction stabilizes beta-cell endoplasmic reticulum homeostasis, downregulating MHC class I overexpression, which curtails autoreactive T-cell recognition and complement-mediated lysis, indirectly supporting peritoneal barrier function [31]. Mesenchymal stem cells offer regenerative potential to repair peritoneal defects. MSCs secrete trophic factors, including vascular endothelial growth factor and TGF-β, which activate PI3K-Akt signaling in mesothelial cells, promoting proliferation and ECM synthesis (e.g., collagen, fibronectin). This restores membrane thickness and barrier integrity [32]. Immunologically, MSCs induce regulatory T-cell (Treg) differentiation via IL-10 and indoleamine 2,3-dioxygenase, suppressing effector $CD4^+$ T-cell proliferation and cytokine release (e.g., IFN-γ). This dual regenerative-immunomodulatory action reduces peritoneal permeability, shielding beta cells from autoimmune attack [33].

Hydrogels embedded with anti-inflammatory agents provide targeted peritoneal reinforcement. These biomaterials, designed to adhere to mesothelial surfaces, release IL-10 and dexamethasone, which inhibit NF-κB and STAT3 pathways in macrophages, reducing IL-1β and TNF-α secretion [34]. This dampens local inflammation, stabilizing tight junction proteins (ZO-1, occludin) and ECM components [35]. Mechanically, hydrogels enhance mesothelial resilience by mimicking ECM structure, preventing stress-induced apoptosis via integrin-mediated focal adhesion kinase signaling. By blocking immune cell access, hydrogels maintain beta-cell immunological privilege within the peritoneal cavity [36]. Targeted delivery of monoclonal antibodies against pro-inflammatory cytokines (e.g., anti-TNF-α) or immune checkpoint modulators (e.g., anti-PD-1) suppresses peritoneal immune activation [37]. Anti-TNF-α antibodies neutralize TNF-α, inhibiting NF-κB-driven inflammation and mesothelial apoptosis, preserving barrier function [38]. Anti-PD-1 modulators enhance programmed cell death protein-1 (PD-1) signaling, attenuating $CD8^+$ T-cell effector functions and promoting Treg expansion via IL-2 signaling. This localized approach minimizes systemic immunosuppression, reducing autoreactive T-cell infiltration and beta-cell destruction while maintaining peritoneal integrity [39].

Hypothesis validation plan

We propose a case-control study to compare peritoneal membrane characteristics in T1DM patients and non-diabetic controls. The study will enroll 50 T1DM patients (aged 18–40, diagnosed within 5 years to capture early disease dynamics) and 50 age- and sex-matched controls undergoing elective abdominal surgeries (e.g., cholecystectomy, appendectomy) where peritoneal sampling is feasible. Peritoneal biopsies (~1 cm^2) will be collected from the region overlying the pancreatic tail during surgery, ensuring minimal additional risk. Samples will undergo histological analysis to assess mesothelial thickness, collagen deposition, and tight junction integrity (e.g., ZO-1, occludin expression via immunohistochemistry). Immunological profiling will quantify inflammatory infiltrates (e.g., CD4+ T cells, macrophages) and cytokine expression (e.g., IL-6, TNF-α, IL-10) using flow cytometry and ELISA. Ultrastructural examination via transmission electron microscopy will evaluate mesothelial cell morphology and ECM disruptions. Primary endpoints include significant differences in peritoneal thickness and inflammatory cell density between groups, with a power calculation indicating 80 % power to detect a 20 % difference at $\alpha = 0.05$. Secondary endpoints will explore correlations between peritoneal defects and clinical markers (e.g., HbA1c, C-peptide content). Statistical analysis will employ unpaired t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical data, adjusted for confounders (e.g., body mass index, smoking status).

A primary challenge is the limited availability of peritoneal samples from T1DM patients, as pancreatic tail biopsies are not clinically indicated in early disease. To overcome this, we propose collaborations with tertiary surgical centers specializing in abdominal procedures, leveraging existing protocols for incidental peritoneal sampling during unrelated surgeries. Ethical considerations, including informed consent and minimal risk assurance, will be addressed through institutional review board approval, emphasizing the scientific value of opportunistic sampling. Another challenge is sample heterogeneity due to surgical or inflammatory variability. This will be mitigated by standardizing biopsy sites (pancreatic tail region) and excluding patients with confounding conditions (e.g., peritoneal infections, malignancies). Technical limitations in histological analysis, such as fixation artifacts, will be addressed by employing cryopreservation techniques and validating findings

with multiple staining methods (e.g., hematoxylin and eosin, Masson's trichrome). These solutions ensure robust data collection while prioritizing patient safety and scientific integrity. To capture the temporal dynamics of peritoneal defects, we propose a prospective cohort study tracking 100 at-risk individuals (e.g., first-degree relatives of T1DM patients with positive autoantibodies, aged 10–30) over 5 years. Non-invasive imaging, such as high-resolution MRI with gadolinium-enhanced sequences, will monitor peritoneal thickness and inflammatory markers in the pancreatic tail region annually. Blood samples will assess autoantibody profiles (e.g., anti-GAD, anti-IA-2) and systemic cytokines, correlating these with imaging findings. Incident T1DM cases will be analyzed for associations between baseline peritoneal abnormalities and disease onset, using Cox proportional hazards models to estimate hazard ratios.

This longitudinal approach will elucidate whether peritoneal defects precede or accelerate autoimmune progression, providing critical insights into causality. Current T1DM models, such as non-obese diabetic mice, do not specifically address peritoneal membrane dysfunction. We propose developing a novel transgenic mouse model with targeted peritoneal defects in the pancreatic tail region. This could involve conditional knockout of genes encoding mesothelial tight junction proteins (e.g., ZO-1, claudin-1) or ECM components (e.g., collagen type I) using Cre-LoxP recombination, driven by a mesothelium-specific promoter (e.g., mesothelin). These mice would be crossed with non-obese diabetic mice backgrounds to assess whether peritoneal compromise accelerates autoimmune beta-cell loss, monitored via glycemic profiles, histological analysis, and immune cell infiltration ($CD8^+$ T cells, macrophages). Pharmacological interventions (e.g., GLP-1 agonists, anti-TNF-α antibodies) could be tested to evaluate their efficacy in restoring peritoneal integrity, with endpoints including beta-cell mass and insulitis scores. This model would provide mechanistic clarity on the interplay between peritoneal defects and T1DM onset, overcoming limitations of streptozotocin-based models that lack autoimmune specificity.

This multifaceted validation plan integrates immediate, feasible studies with long-term and experimental approaches, addressing the PPH through rigorous anatomical, immunological, and clinical lenses. By overcoming logistical and technical challenges, these strategies pave the way for confirming the peritoneal membrane's role as a novel therapeutic target in T1DM.

Discussion

The PPH offers a transformative perspective on T1DM pathogenesis by implicating structural defects in the peritoneal membrane surrounding the pancreatic tail as a critical trigger for autoimmune beta-cell destruction. This section compares the hypothesis with the conventional autoimmune model, evaluates its implications for T1DM prevention and treatment, and explores its broader applicability to other autoimmune disorders, underscoring its potential to reshape therapeutic paradigms. The prevailing autoimmune model of T1DM posits that genetic predisposition, combined with environmental triggers (e.g., viral infections, dietary factors), initiates systemic immune dysregulation, leading to autoreactive T-cell activation and beta-cell destruction [40]. This model emphasizes immune-mediated pathways, such as MHC class II presentation of beta-cell antigens and cytotoxic $CD8^+$ T-cell effector functions, supported by autoantibodies (e.g., anti-GAD, anti-IA-2) [41]. However, it inadequately explains the localized pattern of beta-cell loss, the variable progression among genetically susceptible individuals, and the presence of autoantibodies in non-progressors.

In contrast, the PPH integrates anatomical vulnerability with immunological dysregulation, proposing that peritoneal membrane defects enable localized immune cell infiltration into the beta-cell-rich pancreatic tail. Unlike the systemic focus of the traditional model, this hypothesis highlights a specific anatomical nexus compromised mesothelial tight junctions and increased permeability that facilitates antigen-presenting cell access to beta cells, amplifying MHC-driven T-cell responses. By situating the initiation of autoimmunity within a defined microenvironment, the hypothesis offers a mechanistic bridge between genetic, environmental, and anatomical factors, addressing gaps in the conventional paradigm while complementing its immunological insights.

The hypothesis has profound implications for T1DM management, particularly in early-stage intervention and prevention. For prevention, identifying peritoneal membrane defects in at-risk populations (e.g., first-degree relatives with positive autoantibodies) could enable preemptive strategies. Non-invasive imaging, such as high-resolution MRI, could detect early peritoneal abnormalities, guiding risk stratification and monitoring. Pharmacological interventions, such as GLP-1 receptor agonists,

which reduce inflammation and enhance beta-cell resilience, could be initiated prophylactically to stabilize the peritoneal microenvironment, potentially delaying or preventing disease onset. For treatment, the hypothesis underscores the therapeutic potential of restoring peritoneal integrity. Clinical evidence from semaglutide trials demonstrates improved glycemic control and beta-cell function, suggesting that targeting peritoneal inflammation may extend the "honeymoon phase" in newly diagnosed patients. Novel therapies, including mesothelial stem cell transplantation to repair membrane defects, biomaterials to reinforce barrier function, and localized immunomodulation to suppress autoreactive responses, offer transformative possibilities. These approaches could reduce reliance on exogenous insulin and mitigate long-term complications, reshaping T1DM care by addressing a previously unrecognized anatomical driver [31].

The PPH has broader implications beyond T1DM, offering insights into autoimmune diseases involving serosal membranes or organ-specific immune dysregulation. In systemic lupus erythematosus, peritoneal inflammation (serositis) is a recognized feature, and defects in mesothelial barriers may exacerbate immune complex deposition, suggesting parallels with T1DM's peritoneal vulnerability [42]. Similarly, in autoimmune hepatitis, where immune attack targets hepatocytes within a peritoneal-adjacent microenvironment, compromised serosal integrity could facilitate immune cell access, warranting investigation of peritoneal-specific therapies [43].

Inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease, also involve peritoneal complications (e.g., adhesions, fistulae), and microbiome-driven inflammation a proposed mechanism in our hypothesis may disrupt mesothelial homeostasis, amplifying mucosal autoimmunity [44]. Therapies targeting peritoneal repair, such as biomaterials or localized anti-TNF-α antibodies, could be adapted for these conditions, leveraging shared pathways (e.g., IL-6, NF-κB signaling). By highlighting the role of anatomical barriers in modulating immune responses, the hypothesis provides a framework for cross-disciplinary research, potentially unifying mechanistic insights across serosal-associated autoimmune disorders.

Conclusions

In summary, the PPH challenges the traditional autoimmune model by integrating anatomical and immunological perspectives, offering a nuanced understanding of T1DM pathogenesis. Its implications for prevention and treatment ranging from early detection to innovative therapies promise to enhance clinical outcomes, while its applicability to other autoimmune diseases underscores its transformative potential. Further research is warranted to validate these concepts, paving the way for precision medicine approaches targeting serosal barriers in autoimmunity.

References

1. Popoviciu M.S., Kaka N., Sethi Y., Patel N., Chopra H., Cavalu S. Type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases: a critical review of the association and the application of personalized medicine. *J. Pers. Med*. 2023;13(3):422. doi: 10.3390/jpm13030422

2. Roy S., Pokharel P., Piganelli J.D. Decoding the immune dance: unraveling the interplay between beta cells and type 1 diabetes. *Mol. Metab*. 2024;88:101998. doi: 10.1016/j.molmet.2024.101998

3. Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(6):297–301. doi: 10.1016/j.mpsur.2019.04.008

4. Ravi P.K., Singh S.R., Mishra P.R. Redefining the tail of pancreas based on the islets microarchitecture and inter-islet distance: an immunohistochemical study. *Medicine*. 2021;100(17):e25642. doi: 10.1097/MD.0000000000025642

5. Yung S., Chan T.M. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:484167. doi: 10.1155/2012/484167

6. Yung S., Chan T.M. Pathophysiology of the peritoneal membrane during peritoneal dialysis: the role of hyaluronan. *J. Biomed. Biotechnol*. 2011;2011:180594. doi: 10.1155/2011/180594

7. Komai T., Inoue M., Okamura T., Morita K., Iwasaki Y., Sumitomo S., Shoda H., Yamamoto K., Fujio K. Transforming growth factor-β and interleukin-10 synergistically regulate humoral immunity via modulating metabolic signals. *Front. Immunol*. 2018;9:1364. doi: 10.3389/fimmu.2018.01364

8. Taylor A., Verhagen J., Blaser K., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006;117(4):433–442. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02321.x

9. Xie L., Fang J., Yu J., Zhang W., He Z., Ye L., Wang H. The role of CD4+ T cells in tumor and chronic viral immune responses. *MedComm. (2020)*. 2023;4(5):e390. doi: 10.1002/mco2.390

10. Hay Z.L.Z., Slansky J.E. Granzymes: the molecular executors of immune-mediated cytotoxicity. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(3):1833. doi: 10.3390/ijms23031833

11. Hampe C.S. B cell in autoimmune diseases. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:215308. doi: 10.6064/2012/215308

12. Fusco W., Lorenzo M.B., Cintoni M., Porcari S., Rinninella E., Kaitsas F., Lener E., Mele M.C., Gasbarrini A., Collado M.C., Cammarota G., Ianiro G. Short-chain fatty-acid-producing bacteria: key components of the human gut microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. doi: 10.3390/nu15092211

13. Deleu S., Machiels K., Raes J., Verbeke K., Vermeire S. Short chain fatty acids and its producing organisms: an overlooked therapy for IBD? *EBioMedicine.* 2021;66:103293. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103293

14. Popko K., Gorska E., Stelmaszczyk-Emmel A., Plywaczewski R., Stoklosa A., Gorecka D., Pyrzak B., Demkow U. Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF-α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur. J. Med. Res*. 2010;15(Suppl 2):120–122. doi: 10.1186/2047-783x-15-s2-120

15. Kuo W.T., Odenwald M.A., Turner J.R., Zuo L. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2022;1514(1):21–33. doi: 10.1111/nyas.14798

16. Kunin M., Beckerman P. The peritoneal membrane—a potential mediator of fibrosis and inflammation among heart failure patients on peritoneal dialysis. *Membranes (Basel)*. 2022;12(3):318. doi: 10.3390/membranes12030318

17. Zebda N., Dubrovskyi O., Birukov K.G. Focal adhesion kinase regulation of mechanotransduction and its impact on endothelial cell functions. *Microvasc. Res.* 2012;83(1):71–81. doi: 10.1016/j.mvr.2011.06.007

18. Calderon B., Carrero J.A., Unanue E.R. The central role of antigen presentation in islets of Langerhans in autoimmune diabetes. *Curr. Opin. Immunol*. 2014;26:32–40. doi: 10.1016/j.coi.2013.10.011

19. Burrack A.L., Martinov T., Fife B.T. T cell-mediated beta cell destruction: autoimmunity and alloimmunity in the context of type 1 diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017;8:343. doi: 10.3389/fendo.2017.00343

20. Chung S.S., Wu Y., Okobi Q., Adekoya D., Atefi M., Clarke O., Dutta P., Vadgama J.V. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-α increased telomerase activity through NF-κB/STAT1/STAT3 activation, and withaferin A inhibited the signaling in colorectal cancer cells. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5958429. doi: 10.1155/2017/5958429

21. Su L.J., Zhang J.H., Gomez H., Murugan R., Hong X., Xu D., Jiang F., Peng Z.Y. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019;2019:5080843. doi: 10.1155/2019/5080843

22. Dandona P. Semaglutide in early type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2023;389(10):958–959. doi: 10.1056/NEJMc2302677

23. Abdulrahman S., Ibrahim A.A., Mohamed M.A., Gameraddin M., Alelyani M. Sonographic evaluation of the pancreas in type 1 diabetes mellitus: a case-control study. *J. Med. Ultrasound*. 2021;29(3):167–170. doi: 10.4103/JMU.JMU_89_20

24. Kim S.S., Hudgins A.D., Yang J., Zhu Y., Tu Z., Rosenfeld M.G., DiLorenzo T.P., Suh Y. A comprehensive integrated post-GWAS analysis of type 1 diabetes reveals enhancer-based immune dysregulation. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257265. doi: 10.1371/journal.pone.0257265

25. Shi Y., Zhao Y.Z., Jiang Z., Wang Z., Wang Q., Kou L., Yao Q. Immune-protective formulations and process strategies for improved survival and function of transplanted islets. *Front. Immunol*. 2022;13:923241. doi: 10.3389/fimmu.2022.923241

26. Doyle M.E., Egan J.M. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol. Ther*. 2007;113(3):546–593. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.11.007

27. Qian S., Wei Z., Yang W., Huang J., Yang Y., Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front. Oncol*. 2022;12:985363. doi: 10.3389/fonc.2022.985363

28. Mehdi S.F., Pusapati S., Anwar M.S., Lohana D., Kumar P., Nandula S.A., Nawaz F.K., Tracey K., Yang H., LeRoith D., Brownstein M.J., Roth J. Glucagon-like peptide-1: a multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front. Immunol*. 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209

29. Lee-Chang C., Lesniak M.S. Next-generation antigen-presenting cell immune therapeutics for gliomas. *J. Clin. Invest*. 2023;133(3):e163449. doi: 10.1172/JCI163449

30. Heise T., Nosek L., Bøttcher S.G., Hastrup H., Haahr H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab*. 2012;14(10):944–950. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01638.x

31. Ahmed A., Akl M.M. Exploring a synergistic approach: dual GLP1 agonist combined with degludec basal insulin for early type 1 diabetes treatment and its impact on albumin-insulin producing cells expression. *Adv. Pharm. Bull*. 2024;14(2):262–265. doi: 10.34172/apb.2024.040

32. Merimi M., El-Majzoub R., Lagneaux L., Moussa Agha D., Bouhtit F., Meuleman N., Fahmi H., Lewalle P., Fayyad-Kazan M., Najar M. The therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for regenerative medicine: current knowledge and future understandings. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:661532. doi: 10.3389/fcell.2021.661532

33. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif.* 2020;53(1):e12712. doi: 10.1111/cpr.12712

34. Yang S., Shi J., Qiao Y., Teng Y., Zhong X., Wu T., Liu C., Ge J., Yang H., Zou J. Harnessing anti-inflammatory and regenerative potential: GelMA hydrogel loaded with IL-10 and kartogenin for intervertebral disc degeneration therapy. *ACS Biomater. Sci. Eng*. 2025;11(3):1486–1497. doi: 10.1021/acsbiomaterials.4c01864

35. Stolfi C., Maresca C., Monteleone G., Laudisi F. Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases. *Biomedicines*. 2022;10(2):289. doi: 10.3390/biomedicines10020289

36. Fercana G.R., Yerneni S., Billaud M., Hill J.C., VanRyzin P., Richards T.D., Sicari B.M., Johnson S.A., Badylak S.F., Campbell P.G., Gleason T.G., Phillippi J.A. Perivascular extracellular matrix hydrogels mimic native matrix microarchitecture and promote angiogenesis via basic fibroblast growth factor. *Biomaterials*. 2017;123:142–154. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.037

37. Moreno-Vicente J., Willoughby J.E., Taylor M.C., Booth S.G., English V.L., Williams E.L., Penfold C.A., Mockridge C.I., Inzhelevskaya T., Kim J., … Beers S.A. Fc-null anti-PD-1 monoclonal antibodies deliver optimal checkpoint blockade in diverse immune environments. *J. Immunother. Cancer*. 2022;10(1):e003735. doi: 10.1136/jitc-2021-003735

38. Dong Q.M., Ling C., Chen X., Zhao L.I. Inhibition of tumor necrosis factor-α enhances apoptosis induced by nuclear factor-κB inhibition in leukemia cells. *Oncol. Lett*. 2015;10(6):3793–3798. doi: 10.3892/ol.2015.3786

39. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am. J. Cancer Res*. 2020;10(3):727–742.

40. Lemos J.R.N., Hirani K., von Herrath M. Immunological and virological triggers of type 1 diabetes: insights and implications. *Front. Immunol.* 2024;14:1326711. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326711

41. Morran M.P., Vonberg A., Khadra A., Pietropaolo M. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol. Aspects Med*. 2015;42:42–60. doi: 10.1016/j.mam.2014.12.004

42. Liu R., Zhang L., Gao S., Chen L., Wang L., Zhu Z., Lu W., Zhu H. Gastrointestinal symptom due to lupus peritonitis: a rare form of onset of SLE. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014;7(12):5917–5920.

43. Fallatah H.I., Akbar H.O. Autoimmune hepatitis as a unique form of an autoimmune liver disease: immunological aspects and clinical overview. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:312817. doi: 10.1155/2012/312817

44. Ramos G.P., Papadakis K.A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin. Proc.* 2019;94(1):155–165. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013

Information about the authors:

Maher M. Akl, ORCID: 0000-0001-5480-1688, e-mail: maherakl555@gmail.com
Amr Ahmed, ORCID: 0000-0003-3477-236X, e-mail: drmedahmed@gmail.com

Сведения об авторах:

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 22.04.2025
Принята к публикации 01.10.2025

Received 22.04.2025
Accepted 01.10.2025

УДК 616.71-089.844(048) DOI: 10.18699/SSMJ20250603
Обзор литературы / Review article

Минимально-манипулированные клеточные продукты жировой ткани и костного мозга для восстановления костной ткани, что выбрать? Систематический обзор

Е.А. Анастасиева[1], Л.А. Черданцева[1], Т.Е. Прокопович[1], А.Е. Медведчиков[1, 2], И.А. Кирилова[1]

[1] Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

[2] Клинический госпиталь «MD Group: Мичуринский» (ООО «ХАВЭН») 119607, г. Москва, Мичуринский пр., 31

Резюме

Согласно многочисленным данным, представленным в литературе, использование минимально-манипулированных клеточных продуктов с собственными мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) улучшает результаты хирургического лечения повреждений костей. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение по предпочтительному использованию МСК костного мозга или из жировой ткани. Это обусловлено накоплением положительного опыта их применения при восстановлении костных дефектов. **Цель работы** – определение оптимального источника МСК для хирургической реконструкции костного дефекта**.** Материал и методы. Поиск публикаций за 2021–2025 гг. осуществлялся в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar и других научных источниках. Отобраны исследования, которые содержали данные о применении МСК костного мозга и жировой ткани, а также о технике их применения. Согласно критериям PRISMA, скрининг прошли 16 публикаций, из которых 10 не содержали необходимых данных о концентрации клеточных компонентов и технике их применения. Таким образом, был проведен количественный анализ данных 6 публикаций**. Результаты и их обсуждение.** В настоящее время методика получения и приготовления минимально-манипулированных клеточных продуктов с МСК костного мозга для целей хирургического лечения в травматологии и ортопедии является технически более простой и требует меньших временных затрат, чем методика с МСК жировой ткани. Это может быть одной из причин превалирования количества публикаций с описанием использования МСК костного мозга в клинической практике. Использование МСК в зоне хирургической реконструкции костного дефекта является необходимым, однако единое мнение о лучшем источнике МСК отсутствует. **Заключение**. По данным проведенного анализа литературных источников, методика с применением МСК костного мозга имеет преимущество за счет сокращения длительности операции, однако эффективность клеточной фракции аспирата костного мозга может быть значительна снижена погрешностями проведения методики забора и состава самого аспирата. Техники с использованием МСК жировой ткани обусловлены меньшим количеством погрешностей, но более длительным по времени вмешательством. При этом достоверно важными факторами для увеличения эффективности хирургического лечения костных дефектов с использованием минимально-манипулированных клеточных продуктов с МСК являются гетерогенность и достаточное количество клеточной фракции (не более 1 млн клеток), а также наличие матрицы-носителя.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани, костный мозг, костный дефект, стромально-васкулярная фракция, восстановление костной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Прокопович Т.Е., e-mail: timp2354@gmail.com

Для цитирования. Анастасиева Е.А., Черданцева Л.А., Прокопович Т.Е., Медведчиков А.Е., Кирилова И.А. Минимально-манипулированные клеточные продукты жировой ткани и костного мозга для восстановления костной ткани, что выбрать? Систематический обзор. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):28–39. doi: 10.18699/SSMJ202506

Minimally manipulated adipose tissue and bone marrow cellular products for bone tissue regeneration: what to choose? A systematic review

E.A. Anastasieva[1], L.A. Cherdantseva[1], T.E. Prokopovich[1], A.E. Medvedchikov[1, 2], I.A. Kirilova[1]

[1] Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Frunze st., 17

[2] Clinical Hospital «MD Group Michurinsky» 119607, Moscow, Michurinsky ave., 31

Abstract

According to numerous data presented in the scientific sources, the use of minimally manipulated cellular products with their own mesenchymal stem cells (MSCs) improves the results of surgical treatment of bone injuries. However, there is currently no consensus on the preferred use of MSCs from bone marrow or from adipose tissue. This is due to the accumulation of positive experience of their use in the restoration of bone defect**.** The purpose of the work. Determination of the optimal source of mesenchymal stem cells for surgical reconstruction of a bone defect. **Material and methods**. The search for publications for the period 2021–2025 was carried out in the databases PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar and other scientific sources. The selected studies contained data on the use of MSCs from bone marrow and adipose tissue, as well as on the technique of their use. According to the PRISMA criteria, 16 publications were screened, of which 10 did not contain the necessary data on the concentration of cellular components and the technique of their application. Thus, a quantitative analysis of the data from 6 publications was carried out. **Results and discussion**. Currently, the technique of obtaining and preparing minimally manipulated cellular products with bone marrow MSCs for surgical treatment in traumatology and orthopedics is technically simpler and requires less time than the technique with adipose tissue MSCs. This may be one of the reasons for the prevalence of publications describing the use of bone marrow MSCs in clinical practice. The use of mesenchymal stem cells in the area of surgical reconstruction of a bone defect is necessary, however, there is no consensus on the best source of MSCs. **Conclusions**. According to the conducted analysis of literary sources, the technique using bone marrow MSCs has an advantage due to the reduction of the duration of the operation, however, the effectiveness of the cellular fraction of the bone marrow aspirate can be significantly reduced by errors in the collection technique and the composition of the aspirate itself. Techniques using adipose tissue MSCs have fewer errors, but a longer intervention time. At the same time, reliably important factors for increasing the effectiveness of bone defects surgical treatment with using minimally manipulated cellular products with MSCs are: heterogeneity and a sufficient amount of cellular fraction (no more than 1 million cells), as well as the presence of a carrier matrix.

Key words: adipose tissue mesenchymal stem cells, bone marrow, bone defect, stromal vascular fraction, bone tissue repair.

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

Correspondence author. Prokopovich T.E., e-mail: timp2354@gmail.com

Citation. Anastasieva E.A., Cherdantseva L.A., Prokopovich T.E., Medvedchikov A.E., Kirilova I.A. Minimally manipulated adipose tissue and bone marrow cellular products for bone tissue regeneration: what to choose? A systematic review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):28–39. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ202506

Введение

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), с учетом их способности активировать процесс репаративного остеогенеза, что подтверждено многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro*, представляют интерес в качестве минимально-манипулированных клеточных продуктов (ММКП) жировой ткани и костного мозга [1, 2]. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение по предпочтительному использованию МСК костного мозга (КМ) или из жировой ткани (ЖТ), что обусловлено накоплением положительного опыта их применения при восстановлении костных дефектов разных анатомических областей опорно-двигательного аппарата [1–5]. W.A. Serchan

опубликовал данные о положительном влиянии МСК ЖТ на восстановление костной ткани [6]. Однако ангиогенный потенциал МСК ЖТ значительно снижается при их предварительном культивировании в остеогенном направлении [7].

Таким образом, на сегодняшний день активный научный поиск ведется в сфере изучения различных способов привлечения МСК в зону повреждения для стимуляции репаративного остеогенеза [7, 8]. Сформулированы принципы применения стволовых клеток для восстановления костной ткани – «концепция алмаза» (diamond concept) [9]. Они представляют собой концептуальное понимание четырех основных столпов заживления дефектов (вершин алмаза): 1) клеточной терапии, 2) остеокондуктивных каркасов, 3) механической среды, 4) факторов роста. Выделяют ММКП, а также более чем минимально-манипулированные (more than minimally manipulated, МММ). ММКП – это технология получения и использования клеточных продуктов, исключающая генетическую модификацию, а также исключающая изменение фенотипа, в том числе культивирование клеток [10, 11]. Термин МММ КП относится к биомедицинским КП (БМКП), которые содержат клеточную линию или линии и вспомогательные вещества. Эти продукты могут также включать зарегистрированные лекарственные препараты. При этом изменения, внесенные в клетки, выходят за рамки обычной минимальной манипуляции, но не приводят к значительной трансформации их биологических свойств. Методики получения БМКП могут быть более сложными, с обработкой или использованием генетических модификаций клеток. В случаях, когда изменяются характеристики, и функция продуктов не может быть предсказана, они считаются более чем минимальными манипуляциями и могут включать в себя клеточную культуру, смешивание деминерализованной кости с желатиновым носителем, смешивание деминерализованной кости с лекарством, посев клеток на медицинскую матрицу, ферментативную диссоциацию ткани, *in vitro* дифференцировку клеток или тканей и/или генетическую модификацию клеток [12]. Метаанализ показал отсутствие связи между клеточной терапией и возникновением нежелательных явлений. Кроме того, использование МММ (отношение шансов 1,46) связано с более высокой вероятностью возникновения нежелательных явлений по сравнению с использованием ММКП (отношение шансов 0,71). Эти результаты свидетельствуют о том, что клеточная терапия, в частности ММКП, безопасна для улучшения регенерации костей [13].

Аутологичные МСК секретируют как проангиогенные, так и проостеогенные факторы, что во многом обеспечивает их регенеративные свойства при лечении повреждений костной ткани [2]. Обязательным условием для успешной реализации остеогенного потенциала МСК, используемых для восстановления костных дефектов, является достаточная васкуляризация в месте имплантации для обеспечения достаточной оксигенации и клеточно-тканевого метаболизма. Эти факторы необходимы для создания и поддержания оптимальных условий микроокружения для миграции, пролиферации и дифференцировки клеток в остеогенном направлении. Процесс репарации костной ткани представляет собой реализацию сложных молекулярно-клеточных механизмов регуляции и сопровождается высвобождением большого количества сигнальных молекул в участке повреждения. Наиболее изученными и ключевыми в осуществлении репаративного остеогенеза являются факторы роста VEGF (vascular endothelial growth factor), который контролирует жизнеспособность, миграцию и дифференцировку хондроцитов, остеобластов и ингибирует адипогенную дифференцировку МСК; PDGF (platelet-derived growth factor) – секретируется активированными тромбоцитами и стимулирует пролиферацию сосудистых перицитов и остеопрогениторных клеток, а также их миграцию в очаг повреждения; TGFβ (transforming growth factor beta) и BMP (bone morphogenetic proteins) – контролируют дифференцировку и активность остеобластов; ряд других факторов [7, 14–17]. Для правильной реализации механизмов регуляции клеток в области повреждения важны свойства и характеристики самих матриц-носителей собственных МСК. Активация репаративного остеогенеза связана не с восполнением дефицита костной ткани нативными клетками, а с поддержанием жизнеспособности и регенеративного потенциала МСК за счет свойств матриц-носителей [4, 5]. Использование МСК в составе ММКП или МММ обеспечивает постепенное высвобождение активаторов репаративного остеогенеза [2].

В настоящее время активно используют и изучают матрицы-носители жесткие, в виде гидрогелей с заданными свойствами, а также в виде тонких бескаркасных листов, которые обеспечивают оптимальное микроокружение для ускорения остеоангиогенеза в зоне имплантации [5, 18–25].

О преимуществе ММКП из аспирата КМ писали S.K.H. Chow et al. Авторы указали, что ММКП из КМ активируют плюрипотентные стромальные клетки к дифференцировке в остеобласты, способствуя ускорению регенерации костной ткани [26]. Также свою эффективность подтвер-

дили методики лечения повреждения костей с использованием МСК на матрицах-носителях, то есть в виде ММКП или МММ для реконструкции костной ткани в зоне повреждения [1, 3–5, 18, 26]. Согласно многочисленным данным, представленным в литературе, использование ММКП и/или МММ с собственными МСК улучшает результаты хирургического лечения повреждений костей, сопровождающихся формированием дефицита костной ткани в зоне повреждения, и уменьшает продолжительность периода восстановления в послеоперационном периоде. Это делает их использование актуальным для дальнейших исследований в целях совершенствования способов и методов разработки при решении задач регенеративной медицины [1, 3–5, 18, 26, 27]. Помимо этого необходимым является определение показаний и противопоказаний для выбора ММКП или МММ с собственными МСК при повреждениях костей разной локализации [28].

Цель работы – определение оптимального источника МСК для хирургической реконструкции костного дефекта.

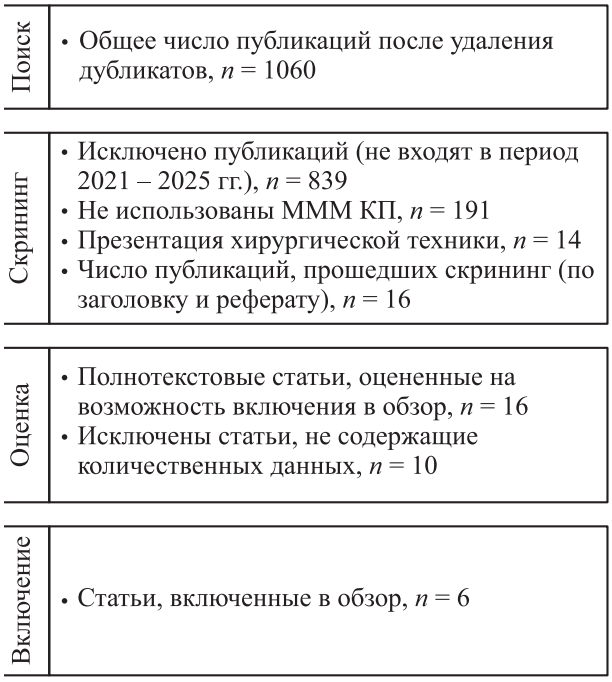


Рис. 1. *Блок-схема этапного отбора публикаций для систематического обзора об использовании ММКП с МСК ЖТ и КМ для восстановления костной ткани*

Fig. 1. *Flowchart of the staged selection of publications for a systematic review on the use of MMCP with AT MSC and BM MSC for bone tissue restoration*

Материал и методы

Поиск публикаций по выбранной тематике за 2021–2025 гг. осуществляли в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar и других научных источниках по ключевым словам: «мезенхимальные стволовые клетки», «жировая ткань», «костный мозг», «костный дефект», «стромально-васкулярная фракция», «восстановление костной ткани», «mesenchymal stem cells», «adipose tissue», «of bone marrow», «bone defect», «stromal vascular fraction», «bone tissue repair»; за указанный период обнаружена 221 полнотекстовая публикация, с учетом исключения дублирующих работ. Скрининг прошли 16 статей, из которых 10 не содержали необходимых данных о концентрации клеточных компонентов (МСК ЖТ или МСК КМ) в составе ММКП и технике их применения. Таким образом, согласно критериям PRISMA, был проведен количественный анализ данных шести публикаций.

Следует отметить, что подавляющее большинство отобранных в процессе поиска публикаций относилось, согласно рубрикатору базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed, к естественным наукам, включая биологию (в том числе ветеринарию), биоинженерию, биофизику, что исключало возможность экстраполяции представленных в них результатов на предмет нашего исследования. В большей части статей (*n* = 178) по выбранной теме отсутствовали количественные данные лабораторных исследований *in vitro* ММКП, что исключало возможность объективной оценки применения МСК ЖТ и МСК КМ в клинической практике.

Алгоритм формирования выборки для последующего систематического обзора об использовании ММКП с МСК ЖТ и МСК КМ для целей реконструктивного хирургического лечения повреждения костной ткани разного этиопатогенеза, согласно критериям PRISMA, представлен на рис. 1.

Результаты

В настоящее время методика получения и приготовления ММКП с МСК КМ для целей хирургического лечения в травматологии и ортопедии является технически более простой и требует меньших временных затрат, чем методика с МСК ЖТ. Это может быть одной из причин превалирования количества публикаций с описанием использования МСК КМ в клинической практике.

Таблица 1. *Сводная таблица количественных данных использования МММ КП с использованием МСК КМ и МСК ЖТ*

Table 1*. Summary table of quantitative data on the use of minimally manipulated cell products using BM MSC and AT MSC*

Число пациентов	Средний возраст, лет	Количество КМ/ липоаспирата	Основа (скаффолд)	Техника	Количество клеток введено	Результаты отдаленного контроля пациентов	Ссылка
МСК КМ							
11	40,6	75–80 мл	Гранулы бета-трикальцийфосфата (Shanghai Bio-lu Biomaterials, Shanghai, China) 3–5 мм в диаметре, 75 ± 10% средняя пористость	Пропитывание гранул бета-трикальцийфосфата через систему на частоте 70 Гц 10 мин. Последующая установка в область дефекта	2579 ± 1121 клеток/ мл (в пересчете ориентировочно 193,425–206,320 клетки введено)	Положительный результат	[29]
234 с введением клеток (общее число 908)	40	100 мл	Нет данных	Внутрикостная инъекция	125 000 ± 38 000 клеток введено (диапазон 45 000–310 000 клеток)	Положительный результат	[30]
30	42,5	180 мл	Нет данных	Внутрикостно, во время декомпресии	Нет данных	Положительный результат	[31]
5	Нет данных	50 мл	Коллаген/полигликолиевая кислота (CPGA)	Установка в костный дефект	Более 300 000 клеток	Одинаковый с контролем инструментально. При этом лучший функциональный результат у пациентов.	[32]
25	Нет данных	20–40 мл	Нет данных	Введение в место перелома	Нет данных	Функционально без перемен, положительные изменения по результатам рентгенографии	[33]
МСК ЖТ							
10	60,4 лет	170 мл	Гранулы карбоната апатита (CO3Ap); Cytrans®Granules	Пропитывание скаффолда с последующим заполнением дефекта	1 млн в 5 мл (смешано со скаффолдом 5 мл)	Положительный функциональный результат	[34]

Выявлено пять публикаций с количественными данными использования ММКП с МСК КМ и лишь одна публикация по применению ММКП с МСК ЖТ (табл. 1).

Особенности ММКП из аспирата КМ

В исследовании P. Hernigou et al. выявлен ряд особенностей ММКП с использованием МСК КМ, выделенного по технологии BMAC (bone marrow aspirate concentrate): у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости (n = 234) обнаружено меньшее количество прогениторных клеток в костном мозге без изменения качественных характеристик клеточной фракции [30]. Оптимальный объем ММКП с МСК КМ для заполнения дефекта костной ткани в головке бедренной кости составляет 20 см^3. При сравнительном исследовании радионуклидным методом с контрастированием при инъекционном способе введения в головку бедренной кости фракции МСК КМ в объеме 20 см^3 без матрицы-носителя обнаружено, что часть фракции элиминируется через локальную венозную сосудистую систему в системный кровоток, а в области инъекции остается не менее 50 % введенного объема (10 см^3) [30, 35–37]. При этом в случае введения менее 10 см^3 (7 см^3) МСК КМ эффекта элиминации через локальную венозную сосудистую систему выявлено не было.

На большой когорте пациентов при хирургическом лечении остеонекроза головки бедренной кости с использованием ММКП с МСК КМ полное улучшение клинико-рентгенологической картины отмечено у пациентов с 1-й стадией остеонекроза, у больных со 2-й стадией улучшение было частичным. В общей сложности ММКП с МСК КМ использовались при лечении 234 тазобедренных суставов с одной стороны. При этом клинически значимое сокращение зоны остеонекроза через 5 лет после введения МСК КМ наблюдали в 72 % случаев. В данной группе пациентов на контралатеральной стороне использовали хирургическую методику декомпрессии головки бедренной кости (без МСК КМ), что сопровождалось репарацией зоны остеонекроза в 26 % случаев (p <0,0001). Это подтверждают данные контрольной МРТ за 5 лет – уменьшение среднего объема остеонекроза при применении МСК КМ с 23,7 см^3 (диапазон 15–35 см^3) до 7,8 см^3 (диапазон 0–13 см^3) при последнем наблюдении (с 29,8 ± 14,2 до 12 ± 9,3 %), без применения ММКП МСК КМ – с 19,2 см^3 (диапазон 12–38 см^3) до 12,4 см^3 (диапазон 6–24 см^3) при последнем наблюдении (с 27,4 ± 12,9 % до 20,1 ± 10,8 %). Более 50 % регенерации костной ткани в зоне дефекта происходило в течение первых двух лет после проведенного хирургического лечения [30]. Таким образом авторы подтверждают преимущество техники восстановления костной ткани с использованием ММКП с МСК КМ для лечения остеонекроза головки бедренной кости.

P. Hernigou et al. обозначили существование «критического» значения размера дефекта при остеонекрозе, неспособного к самопроизвольному восстановлению костной ткани без использования факторов, стимулирующих процесс репаративного остеогенеза, даже на 1-й стадии заболевания – объем поражения костной ткани составляет более 20 % объема головки бедренной кости (включительно). Помимо этого авторами установлено «критическое» значение размера костного дефекта, при котором восстановление костной ткани невозможно даже в случаях использования МСК КМ. В публикации представлена эффективность хирургического лечения методом ММКП с МСК КМ у больных остеоне-

Таблица 2. *«Критические» значения объема остеонекроза, влияющее на возможность восстановления костной ткани [30]*

Table 2. *Critical threshold value of volume percentage to observe repair [30]*

	Стадия	Возможность восстановления	Без восстановления
Без клеток	1-я	≤ 20 %	> 20 %
	2-я	Восстановление невозможно	Восстановление невозможно
С клетками	1-я	≤ 40 %	> 40 %
	2-я	≤ 30 %	> 30 %

крозом головки бедренной кости 1-й и 2-й стадии – соответственно поражение костной ткани до 40 и до 30 % от объема головки бедренной кости (включительно) (табл. 2). Хирургическое лечение остеонекроза головки бедренной кости 2-й стадии без использования МСК КМ у пациентов за все время наблюдения (5 лет) не выявило эффективных результатов [30].

Введение более 1 млн МСК КМ не влияло на увеличение процента восстановления костной ткани. Авторы связывают это с тем, что область введения, а именно головка бедренной кости объемом 50 $см^3$, содержит приблизительно 35 000 МСК [30, 38]. Это количество клеток можно рассматривать как оптимальное для восстановления поврежденного участка [39]. L. Wang et al. выявили, что процесс пропитывания матрицы-носителя фракцией МСК КМ не изменяет свойств самих клеток [29]. В группе пациентов при использовании ММКП с МСК КМ, согласно рентгенологическим данным, уже через месяц после хирургического лечения в области дефекта увеличилась плотность костной ткани, а к трем месяцам она была достоверно больше, чем в группе больных без использования ММКП с МСК КМ ($p < 0,05$).

Особенности ММКП из липоаспирата ЖТ

ЖТ – сложный гетерогенный эндокринный орган. Каждое анатомическое депо отличается по метаболическому и секреторному профилю и реализует особую физиологическую функцию. Уникальной особенностью адипоцитов является их способность к гибкой трансформации – трансдифференцировке либо дедифференцировке в зависимости от потребностей организма [40]. Адипоциты, в особенности бурые и бежевые, секретируют эндокринные факторы, тем самым оказывая регуляторный контроль над органами и тканями, вовлеченными в метаболический гомеостаз [40, 41].

Преимущественные зоны забора биоматериала определяются локализацией определенного типа адипоцитов с необходимыми свойствами (рис. 2). Подкожная и висцеральная жировая клетчатка – основные депо клеток белой ЖТ; более 80 % объема белой ЖТ локализовано подкожно и на 55–80 % состоит из зрелых адипоцитов. Оставшаяся часть представлена клетками стромально-сосудистого комплекса – мультипотентные МСК, преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, клетки иммунной системы. Основными депо бурой ЖТ у взрослого человека являются подкожно расположенные участки ЖТ с локализацией в шейной, аксиллярных, медиастинальных, параспинальных и абдоминальном регионах. Их доля составляет 1,5 % общей массы тела. До 20–30 % объема бурой ЖТ занимают зрелые адипоциты, а стромальная сосудистая фракция представлена преадипоцитами, стволовыми, эндотелиальными, нейрональными и гемопоэтическими клетками. Бежевые адипоциты располагаются среди адипоцитов белой ЖТ, преимущественно в регионах, в которых на более ранних этапах онтогенеза содержалось большое количество бурой жировой ткани. Наибольшее количество костномозговой ЖТ находится в длинных трубчатых костях. Желтая (костномозговая) ЖТ представлена гетерогенной популяцией адипоцитов и их предшественников. Морфологически адипоциты КМ ЖТ идентичны адипоцитам белой ЖТ, локализуются в костномозговом канале, в котором так же локализуются гемопоэтические стволовые клетки и МСК, остеобласты, стромальные фибробласты. Розовые адипоциты формируются в ткани молочной железы во время беременности и лактации. Они участвуют в формировании ее альвеолярного аппарата, синтезируют и секретируют компоненты грудного молока, вырабатывают адипокины.

Исследования репарации костной ткани при хирургическом лечении повреждений костей с использованием МСК ЖТ выявили преимущество применения клеточного материала на матрицах-носителях перед изолированным использованием матриц-носителей. Это сопровождается увеличением плотности костной ткани с уменьшением потери костной ткани в последующем [34].

Обсуждение

Использование МСК в зоне хирургической реконструкции костного дефекта является необходимым, однако единое мнение о лучшем источнике МСК отсутствует [1, 3–5, 18, 31, 42, 43]. При этом C. Li et al. указывают на значительное влияние методики получения ММКП на положительные эффекты их использования. Так, например, отмечены преимущества использования ММКП с МСК ЖТ за счет того, что при проведении стандартизированной липоаспирации в клеточной фракции присутствуют перициты и адвентициальные клетки, способные активировать механизмы репарации тканей [39, 44–46]. Гетерогенность клеточной фракции обеспечивает необходимые условия для активации молекулярно-клеточных механизмов репаративной регенерации тканей [39, 46], а за сохранение свойств клеток в составе ММКП, по мнению A.R. Qian et al., отвечает матрица-носитель [2].

В случае стандартной методики забора аспирата МСК КМ из гребня подвздошной кости в

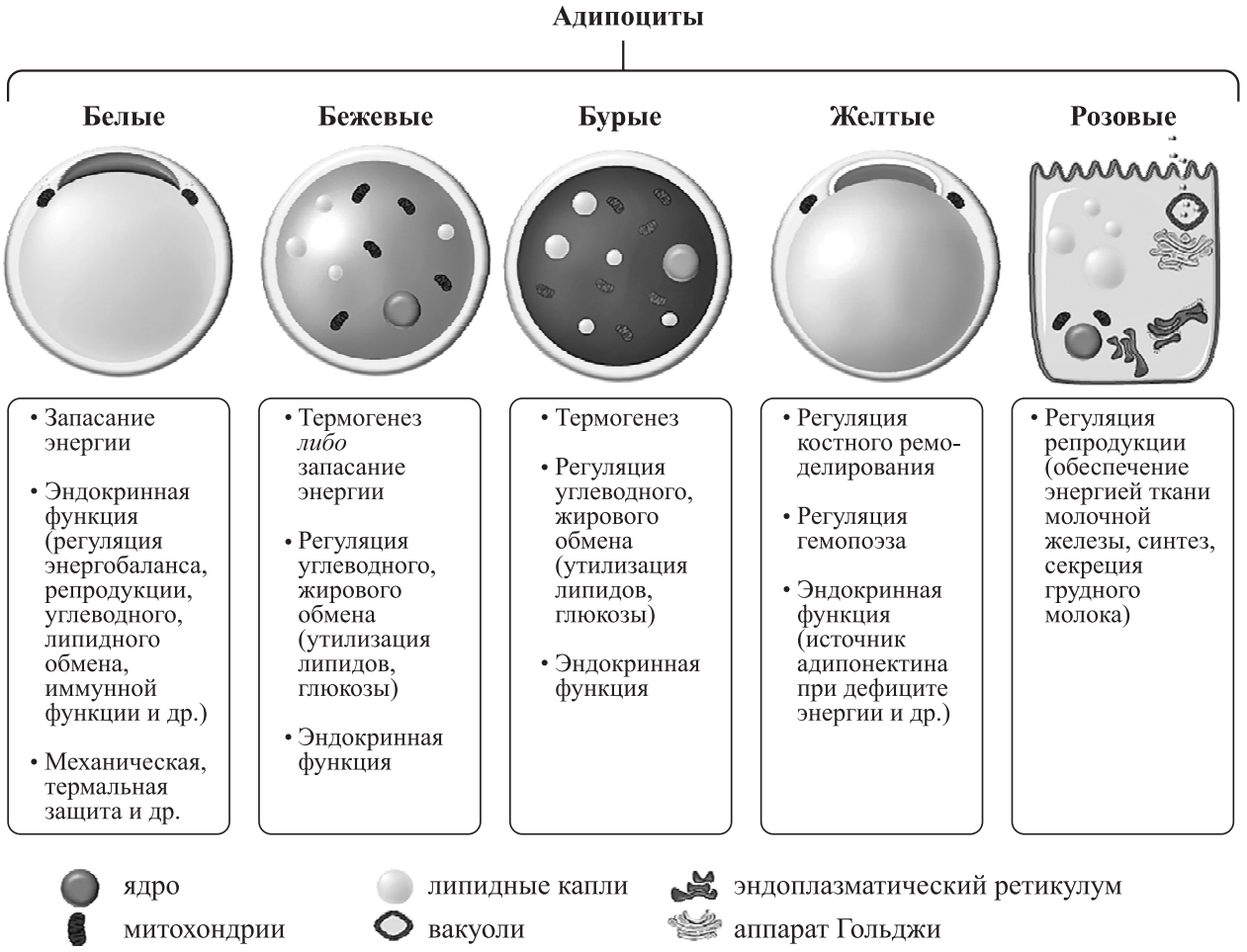


Рис. 2. *Фенотипические и функциональные свойства белых, бурых, бежевых, желтых, розовых адипоцитов [40]*
Fig. 2. *Phenotypic and functional properties of white, brown, beige, yellow, pink adipocytes [40]*

клеточной фракции также присутствуют перициты и адвентициальные клетки, но в меньшем объеме, чем при получении МСК ЖТ. При этом в работе X. Che et al. наглядно показано, что большее травмирование (многоуровневая аспирация) гребня подвздошной кости приводит к еще более меньшему выходу гетерогенной клеточной фракции – снижению ее на 57,8 % [47]. Также показано существенное снижение количества гетерогенных клеток в аспирате МСК КМ и МСК ЖТ с увеличением возраста пациентов [48–50].

Для восстановления костной ткани исследователи предпринимают попытки решения проблем восстановления костной ткани посредством использования матриц-носителей как биологического, так и небиологического происхождения, композиционных и 3D-материалов. Характер процессов регенерации в значительной мере определяется свойствами материалов, используемых для заполнения дефектов кости. Матрица обеспечивает сохранение и дополнительную стимуляцию реализации свойств МСК в условиях дозированного высвобождения самих клеток и секретируемых ими факторов, способствующих регуляции репаративного остеогенеза в области имплантации [1–6, 15, 20].

Хотя для лечения дефектов костной ткани преимущество имеет методика использования МСК КМ за счет сокращения длительности оперативного лечения и относительной простоты методики, однако данное преимущество полностью нивелируется, а эффективность аспирата значительно снижается вследствие погрешностей при заборе МСК КМ и, в меньшей степени, при изменении состава КМ при его заболеваниях, что определяет положительные стороны использования МСК ЖТ. При этом достоверных данных о преимуществе какого-либо источника МСК все

же не представлено, что, помимо описанного, может быть также связано с процессами местной регуляции репаративных процессов.

Заключение

По данным проведенного анализа литературных источников, методика с применением МСК КМ имеет преимущество за счет сокращения длительности операции, однако эффективность клеточной фракции аспирата КМ может быть значительна снижена вследствие погрешностей проведения забора аспирата и его состава. Техники с использованием МСК ЖТ сопряжены с меньшим количеством погрешностей, но с более длительным по времени вмешательством. При этом достоверно важными факторами для увеличения эффективности хирургического лечения костных дефектов с использованием МММ КП с МСК являются гетерогенность и достаточное количество клеточной фракции (не более 1 млн клеток), а также наличие матрицы-носителя.

Список литературы / Referenses

1. Хоминец В.В., Калюжная-Земляная Л.И., Гранкин А.С., Федоров Р.А., Волов Д.А., Комаров А.В. Эволюция методов, технологий и материалов для восполнения дефектов костной ткани (научный обзор). *Профилакт. и клин. мед.* 2022;(4):25–34. doi: 10.47843/2074-9120_2022_4_25

Khominets V.V., Kalyuzhnaya-Zemlyanaya L.I., Grankin A.S., Fedorov R.A., Volov D.A., Komarov A.V. Evolution of methods, technologies and materials for bone tissue defects replacement (review). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine.* 2022;(4):25–34. [In Russian]. doi: 10.47843/2074-9120_2022_4_25

2. Bone cell biomechanics, mechanobiology and bone diseases. Eds. A.R. Qian, L. Hu. Elsevier, 2023. P. 229–234.

3. Анастасиева Е.А., Черданцева Л.А., Толстикова Т.Г., Кирилова И.А. Использование депротеинизированной костной ткани в качестве матрицы тканеинженерной конструкции: экспериментальное исследование. *Травматол. и ортопедия России*. 2023;29(1):46–59. doi: 10.17816/2311-2905-2016

Anastasieva E.A., Cherdantseva L.A., Tolstikova T.G., Kirilova I.A. Deproteinized bone tissue as a matrix for tissue-engineered construction: experimental study. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2023;29(1):46–59. [In Russian]. doi: 10.17816/2311-2905-20164.

4. Черданцева Л.А., Анастасиева Е.А., Егорихина М.Н., Алейник Д.Я., Медведчиков А.Е., Шаркеев Ю.П., Кирилова И.А. Влияние структурных характеристик депротеинизированной губчатой кости на активность мезенхимных стромальных клеток жировой ткани. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2023;176(10):520–524. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-10-520-524

Cherdantseva L.A., Anastasieva E.A., Egorikhina M.N., Aleynik D.Ya., Medvedchikov A.E., Sharkeev Yu.P., Kirilova I.A. The effect of structural characteristics of deproteinized spongy bone on activity of adipose tissue mesenchymal stromal cells. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2024;176(4):515–518. doi: 10.1007/s10517-024-06058-3

5. Физико-химические и механические свойства внеклеточного матрикса как сигналы для управления пролиферацией, дифференцировкой, подвижностью и таксисом клеток. Ред. И.А. Кирилова. М.: Физматлит, 2021. 243 с.

Physico-chemical and mechanical properties of the extracellular matrix as signals for controlling cell proliferation, differentiation, motility and taxation. Ed. I.A. Kirilova. Moscow: Fizmatlit, 2021. 243 p. [In Russian].

6. Serchan W.A. Adipose stem cell-seeded scaffolds for regeneration of segmental bone defects: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Thessaloniki, 2024.

7. Ревокатова Д.П., Зурина И.М., Горкун А.А., Сабурина И.Н. Современные подходы к созданию васкуляризированных костных биоэквивалентов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* 2022;66(3):151–165. doi: 10.25557/0031-2991.2022.03.151-165

Revokatova D.P., Zurina I.M., Gorkun A.A., Saburina I.N. Modern approaches to bone tissue vascularization. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2022;66(3):151–165. [In Russian]. doi: 10.25557/0031-2991.2022.03.151-165

8. Pramanik K. Stem cell and tissue engineering: bone, cartilage, and associated joint tissue defects. CRC Press, 2024, 354 p.

9. Kavaseri K. Cell therapy and mechanical stimulation to enhance bone defect healing. McGill University (Canada), 2021.

10. Мелерзанов А., Мантурова Н. Минимально манипулированный клеточный продукт в пластической хирургии и регенеративной медицине. *Врач*. 2015;26(8):78–80.

Melerzanov A., Manturova N. Minimally manipulated cellular product in plastic surgery and regenerative medicine. *Vrach = Doctor*. 2015;26(8):78–80. [In Russian].

11. Айрапетов Г.А., Аксененко А.В., Алексеева Л.И., Астрелина Т.А., Ахпашев А.А., Ахтямов И.Ф., Бонарцев А.П., Бялик Е.И., Воробьев К.А.,

Воротников А.А., ... Ярыгин Н.В. Минимально манипулированные клеточные продукты. *Приоровские чтения 2021 «Ортобиология»:* сб. тез. докл. IX Междунар. конф. Москва, 23–24 апреля 2021. Воронеж: Научная книга, 2022. С. 100–121.

Airapetov G.A., Aksenenko A.V., Alekseeva L.I., Astrelina T.A., Akhpashev A.A., Akhtyamov I.F., Bonartsev A.P., Bialik E.I., Vorobyov K.A., Vorotnikov A.A., … Yarygin N.V. Minimally manipulated cellular products. Minimally manipulated cellular products. *Priorov Readings 2021 «Orthobiology»*: coll. thes. rep. IX Intern. conf., Moscow, April 23–24, 2021. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2022. P. 100–121. [In Russian].

12. Understanding the minimal manipulation method of preparation for biologicals. *Australian Regulatory Guidelines for Biologicals.* Available at: https://www.tga.gov.au/resources/guidance/understanding-minimal-manipulation-method-preparation-biologicals

13. Bouhlouli M., Izadi N., Khojasteh A. Various cell therapy approaches for bone diseases in the controlled clinical trials: a systematic review and meta-analysis study. *Curr. Stem. Cell. Res. Ther.* 2021;16(4):481–492. doi: 10.2174/1574888X16666201201104927

14. Bai Y., Yin G., Huang Z., Liao X., Chen X., Yao Y., Pu X. Localized delivery of growth factors for angiogenesis and bone formation in tissue engineering. *Int. Immunopharmacol*. 2013;16(2):214–223. doi: 10.1016/j.intimp.2013.04.001

15. Ho-Shui-Ling A., Bolander J., Rustom L.E., Johnson A.W., Luyten F.P., Picart C. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. *Biomaterials*. 2018;180:143–162. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.017

16. Hu K., Olsen B.R. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J. Clin. Invest*. 2016;126(2):509–526. doi: 10.1172/JCI82585

17 Street J., Bao M., de Guzman L., Bunting S., Peale F.V. Jr., Ferrara N., Steinmetz H., Hoeffel J., Cleland J.L., Daugherty A., … Filvaroff E.H. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(15):9656–9661. doi: 10.1073/pnas.152324099

18. Li G., Li Z., Li L., Liu S., Wu P., Zhou M., Li C., Li X., Luo G., Zhang J. Stem cell-niche engineering via multifunctional hydrogel potentiates stem cell therapies for inflammatory bone loss. *Advanced Functional Materials*. 2023;33(2):2209466.

19. Boretti G., Giordano E., Ionita M., Vlasceanu G.M., Sigurjónsson Ó.E., Gargiulo P., Lovecchio J. Human bone-marrow-derived stem-cell-seeded 3d chitosan-gelatin-genipin scaffolds show enhanced extracellular matrix mineralization when cultured under a perfusion flow in osteogenic medium. *Materials (Basel)*. 2023;16(17):5898. doi: 10.3390/ma16175898

20. Mc Ilvaine R. Mesenchymal stem cell time to confluence on 3d printed, porous, poly (propylene fumarate) scaffolds for bone tissue engineering: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Ohio, 2022.

21. Quek J., Vizetto-Duarte C., Teoh S.H., Choo Y. Towards stem cell therapy for critical-sized segmental bone defects: current trends and challenges on the path to clinical translation. *J. Funct. Biomater*. 2024;15(6):145. doi: 10.3390/jfb15060145

22. Zhang S., Lu C., Zheng S., Hong G.. Hydrogel loaded with bone marrow stromal cell-derived exosomes promotes bone regeneration by inhibiting inflammatory responses and angiogenesis. *World J. Stem Cells*. 2024;16(5):499–511. doi: 10.4252/wjsc.v16.i5.499

23. Banimohamad-Shotorbani B., Karkan S.F., Rahbarghazi R., Mehdipour A., Jarolmasjed S., Saghati S., Shafaei H. Application of mesenchymal stem cell sheet for regeneration of craniomaxillofacial bone defects. *Stem Cell Res. Ther*. 2023;14(1):68. doi: 10.1186/s13287-023-03309-4

24. Alemdar C. Mesenchymal stem cell therapy from bone marrow and associated orthobiologic treatments: stem cell therapy and orthopaedic. *Ulus Medical Journal*. 2023;1(3):66–73. doi: 10.5281/zenodo.10553463

25. Berveglieri L., Vannini F., Ramponi L., Boffa A., Cavallo C., Cenacchi A., Filardo G., Buda R., Faldini C. The influence of cell and platelet number on clinical outcomes provided by a one-step scaffold transplantation with bone marrow concentrate for the treatment of osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Surg*. 2025;31(6):486–491. doi: 10.1016/j.fas.2025.01.014

26. Chow S.K., Gao Q., Pius A., Morita M., Ergul Y., Murayama M., Shinohara I., Cekuc M.S., Ma C., Susuki Y., Goodman S.B. The advantages and shortcomings of stem cell therapy for enhanced bone healing. *Tissue Eng. Part C. Methods*. 2024;30(10):415–430. doi: 10.1089/ten.TEC.2024.0252 27.

27. Chen Y., Li Y., Lu F., Dong Z. Endogenous bone marrow-derived stem cell mobilization and homing for in situ tissue regeneration. *Stem Cells*. 2023;41(6):541–551. doi: 10.1093/stmcls/sxad026

28. El-Hashash A. Stem cell innovation in bone and joint health and diseases: general conclusions, challenges and prospectives. In: Joint and Bone. Texas: Academic Press, 2023. 205–211.

29. Wang L., Luo D., Wu J., Xie K., Guo Y., Gan Y., Wu W., Hao Y. A clinical study on bone defect reconstruction and functional recovery in benign bone tumors of the lower extremity, treated by bone marrow mesenchymal stem cell rapid screening-enrichment-composite system. *World J. Surg. Oncol*. 2021;19(1):98. doi: 10.1186/s12957-021-02198-2

30. Hernigou P., Homma Y., Hernigou J., Flouzat Lachaniette C.H., Rouard H., Verrier S. Mesenchymal stem cell therapy for bone repair of human hip osteonecrosis with bilateral match-control evaluation: impact of tissue source, cell count, disease stage, and volume size on 908 hips. *Cells*. 2024;13(9):776. doi: 10.3390/cells13090776

31. Velkovski V., Shabani I., Kamnar V., Gavrilovski A., Todorova T., Doksevska-Bogojevska M., Popovska D., Samardziski M., Nikolikj-Dimitrova E. Analysis of results after surgical application of bone marrow aspirate stem cell concentrate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Pril. (Makedon Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki*). 2023;44(1):79–87. doi: 10.2478/prilozi-2023-0009

32. Toosi S., Naderi-Meshkin H., Moradi A., Daliri M., Moghimi V., Majd H.M., Sahebkar A.H., Heirani-Tabasi A., Behravan J. Scaphoid bone nonunions: clinical and functional outcomes of collagen/pga scaffolds and cell-based therapy. *ACS Biomater. Sci. Eng*. 2023;9(4):1928–1939. doi: 10.1021/acsbiomaterials.2c00677

33. Zhang H., Xia D., Wu J., Hao Z., Wang P., Xu S., Zhang Y. Analysis of curative effect of percutaneous autologous bone marrow cell transplantation for treating nonunion under laser positioning and navigation guidance *Materials Express*. 2021;11(1):133–141. doi: 10.1166/mex.2021.1873

34. Kizu Y., Ishii R., Matsumoto N., Saito I. Retrospective study on the effect of adipose stem cell transplantation on jaw bone regeneration. *Int. J. Implant Dent*. 2024;10(1):3. doi: 10.1186/s40729-024-00523-4

35 Gómez-Barrena E., Padilla-Eguiluz N.G., Rosset P., Hernigou P., Baldini N., Ciapetti G., Gonzalo-Daganzo R.M., Avendaño-Solá C., Rouard H., Giordano R., … On Behalf Of The Reborne Consortium. On behalf of the reborne consortium. Osteonecrosis of the femoral head safely healed with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in a multicentric trial with minimum 5 years follow-up. *J. Clin. Med*. 2021;10(3):508. doi: 10.3390/jcm10030508

36. Veronesi E., Murgia A., Caselli A., Grisendi G., Piccinno M.S., Rasini V., Giordano R., Montemurro T., Bourin P., Sensebé L., … Dominici M. Transportation conditions for prompt use of ex vivo expanded and freshly harvested clinical-grade bone marrow mesenchymal stromal/stem cells for bone regeneration. *Tissue Eng. Part C. Methods*. 2014;20(3):239–251. doi: 10.1089/ten.TEC.2013.0250

37. Homma Y., Kaneko K., Hernigou P. Supercharging allografts with mesenchymal stem cells in the operating room during hip revision. *Int. Orthop*. 2014;38(10):2033–2044. doi: 10.1007/s00264-013-2221-x 38.

38. Gangji V., de Maertelaer V., Hauzeur J.P. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone*. 2011;49(5):1005–1009. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.032

39. Horenberg A.L., Rindone A.N., Grayson W.L. Engineering bone from fat: A review of the in vivo mechanisms of adipose derived stem cell-mediated bone regeneration. *Progress in Biomedical Engineering*. 2021;3(4):042002. doi: 10.1088/2516-1091/ac1522

40. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748

Romantsova T.I. Adipose tissue: colors, depot and functions. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism*. 2021;18(3):282–301. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12748

41. Labusca L. Adipose tissue in bone regeneration - stem cell source and beyond. *World J. Stem. Cells*. 2022;14(6):372–392. doi: 10.4252/wjsc.v14.i6.372

42. Yuan D., El-Hashash A. Cutting edge research on stem cell applications in joint, cartilage, and bone repair and regeneration. *In: Joint and Bone*. Texas: Academic Press, 2023. P. 1–21.

43. Mc Cance, Kathryn L., Sue E. Huether. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. Utah: Mosby Elsevier, 2010. P. 4493–4497.

44. Li C., Mills Z., Zheng Z. Novel cell sources for bone regeneration. *Med. Comm.* 2021;2(2):145–174. doi: 10.1002/mco2.51

45. Issabekova A., Kudaibergen G., Sekenova A., Dairov A., Sarsenova M., Mukhlis S., Temirzhan A., Baidarbekov M., Eskendirova S., Ogay V. The therapeutic potential of pericytes in bone tissue regeneration. *Biomedicines*. 2023;12(1):21. doi: 10.3390/biomedicines12010021

46. Ganguly P., El-Jawhari J.J., Vun J., Giannoudis P.V., Jones E.A. Evaluation of human bone marrow mesenchymal stromal cell (MSC) functions on a biomorphic rattan-wood-derived scaffold: a comparison between cultured and uncultured MSCS. *Bioengineering (Basel).* 2021;9(1):1. doi: 10.3390/bioengineering901000147.

47. Che X., Kim H.J., Jin X., Kim J.W., Park K.H., Lim J.O., Kyung H.S., Oh C.W., Choi J.Y. Bone marrow stem cell population in single- and multiple-level aspiration. *Biomedicines*. 2024;12(12):2731. doi: 10.3390/biomedicines12122731

48. Mantripragada V.P., Boehm C., Bova W., Briskin I., Piuzzi N.S., Muschler G.F. Patient age and cell concentration influence prevalence and concentration of progenitors in bone marrow aspirates: an analysis of 436 patients. J. Bone Joint Surg. Am. 2021;103(17):1628–1636. doi: 10.2106/JBJS.20.02055

49. Yang Z.H., Zhang T.Y., Chen F.Z., Xie Y., Tan P.C., Li Q.F., Zhou S.B. Effect of age, harvest site and body mass index on the cell composition of the stromal vascular fraction. Plast. Reconstr. Surg. 2025;156(2):253–262. doi: 10.1097/PRS.0000000000011970

50. Karadağ Sarı E.Ç., Ovalı E. Factors affecting the population of mesenchymal stem cells in adipose-derived stromal vascular fraction. Balkan Med. J. 2022;39(6):386–392. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-5-50

Сведения об авторах:

Анастасиева Евгения Андреевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9329-8373, e-mail: evgeniya.anastasieva@gmail.com
Черданцева Лилия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4729-3694, e-mail: cherdanceff@yandex.ru
Прокопович Тимофей Евгеньевич, ORCID: 0009-0003-8687-0866, e-mail: timp2354@gmail.com
Медведчиков Артём Евгеньевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1271-9026, e-mail: medikea@mail.ru
Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: irinakirilova71@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya A. Anastasieva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9329-8373, e-mail: evgeniya.anastasieva@gmail.com
Liliya A. Cherdantseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4729-3694, e-mail: cherdanceff@yandex.ru
Timofey E. Prokopovich, ORCID: 0009-0003-8687-0866, e-mail: timp2354@gmail.com
Artem E. Medvedchikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1271-9026, e-mail: medikea@mail.ru
Irina A. Kyrilova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: irinakirilova71@mail.ru

Поступила в редакцию 29.07.2025
После доработки 16.09.2025
Принята к публикации 11.11.2025

Received 29.07.2025
Revision received 16.09.2025
Accepted 11.11.2025

УДК 577.217:616.98 DOI: 10.18699/SSMJ20250604
Обзор литературы / Review article

Роль окислительного стресса в патогенезе COVID-19

Ю.В. Быков

Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Резюме

Статья посвящена анализу роли окислительного стресса в патогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Рассматриваются как традиционные, так и альтернативные механизмы нарушения редокс-гомеостаза, включая инактивацию ACE2, митохондриальную дисфункцию, нейроиммунный дисбаланс и микробиота-ассоциированные пути. Окислительный стресс при COVID-19 способствует активации провоспалительных каскадов, транскрипционного фактора NF-κB и подавлению Nrf2-зависимого сигнального пути, усиливая продукцию цитокинов и формирование «цитокинового шторма». Нарушение антиоксидантной защиты сопровождается иммунной и эндотелиальной дисфункцией, способствуя тромбозам и микрососудистым поражениям. Представлены противоречивые клинические и экспериментальные данные, касающиеся эффективности антиоксидантной терапии. Подчеркивается необходимость стратифицированного подхода и дальнейшего изучения редокс-звеньев патогенеза. Особое внимание уделено нерешенным вопросам, включая исходный редокс-статус пациента и механизмы устойчивой активации NADPH-оксидазы и подавления Nrf2-сигналинга.

Ключевые слова: COVID-19, окислительный стресс, системный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, NADPH-оксидаза, антиоксидантная защита.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Быков Ю.В., e-mail: yubykov@gmail.com
Для цитирования. Быков Ю.В. Роль окислительного стресса в патогенезе COVID-19. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):40–51. doi: 10.18699/SSMJ20250604

The role of oxidative stress in COVID-19 pathogenesis

Yu.V. Bykov

Stavropol State Medical University of Minzdrav of Russia
355017, Stavropol, Mira st., 310

Abstract

This article presents an analysis of the role of oxidative stress in the pathogenesis of COVID-19 caused by SARS-CoV-2. Both classical and alternative mechanisms of redox imbalance are discussed, including ACE2 inactivation, mitochondrial dysfunction, neuroimmune dysregulation, and microbiota-associated pathways. Oxidative stress in CODID-19 promotes activation of pro-inflammatory cascades, the NF-κB transcription factor, and suppression of the Nrf2-driven signaling pathway, enhancing cytokine production and promoting a cytokine storm. Impaired antioxidant defense is associated with immune and endothelial dysfunction, facilitating thrombosis and microvascular injury. Contradictory clinical and experimental data regarding the effectiveness of antioxidant therapy are presented. The article highlights the need for a stratified approach and further investigation of redox-related mechanisms in disease progression. Special attention is given to unresolved issues, including the patient's baseline redox status and the mechanisms underlying persistent activation of NADPH oxidase and suppression of Nrf2 signaling. These aspects may offer new perspectives for the development of targeted therapies for severe forms of COVID-19.

Key words: COVID-19, oxidative stress, systemic inflammatory response, endothelial dysfunction, NADPH oxidase, antioxidant defense.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author. Bykov Yu.V., e-mail: yubykov@gmail.com

Citation. Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in COVID-19 pathogenesis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):40–51. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250604

Введение

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), была впервые выявлена в декабре 2019 г. в Китае и стремительно переросла в глобальную пандемию [1–3]. Распространение заболевания сопровождалось высокой заболеваемостью и смертностью, оказав значительное влияние на здравоохранение, экономику и социальную стабильность в мировом масштабе [1–3]. Согласно данным ВОЗ, к началу 2025 г. количество подтвержденных случаев COVID-19 превысило 777 млн, а число зарегистрированных летальных исходов – 7 млн [4]. Несмотря на официальное заявление ВОЗ об окончании пандемии как чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, эпидемиологические риски сохраняются из-за продолжающейся циркуляции вируса и появления его новых вариантов [5].

Ключевым механизмом проникновения SARS-CoV-2 в клетки человека является взаимодействие с ангиотензин-превращающим ферментом-2 (ACE2), экспрессируемым в эпителии альвеол, что инициирует вирусный эндоцитоз и вовлечение эндоплазматического ретикулума [6–8]. ACE2 выполняет двойную функцию: с одной стороны, он служит рецептором для вирусного шиповидного белка, а с другой – участвует в регуляции воспалительных и окислительных процессов, играя защитную роль при COVID-19 [9]. Связывание SARS-CoV-2 с ACE2 может нарушать активность фермента, что приводит к снижению уровня ангиотензина II (Ang II), основного продукта ренин-ангиотензиновой системы и активации NADPH-оксидазы [7, 9].

На ранней стадии COVID-19 вирус SARS-CoV-2 активно реплицируется и оказывает прямое цитопатическое действие [10]. В дальнейшем происходит патологическая активация иммунной системы, приводящая к развитию гипервоспалительного состояния, известного как «цитокиновый шторм», которое может сопровождаться тяжелыми системными осложнениями вплоть до развития полиорганной недостаточности [10]. Хотя у большинства пациентов COVID-19 протекает бессимптомно или в легкой форме, примерно у 14 % развивается тяжелое течение, а у 5–10 % – критическое, с уровнем летальности до 50 % [11, 12].

Наиболее уязвимыми к тяжелым формам заболевания являются пациенты с сопутствующей патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и состояния иммунодефицита [1]. Установлено, что окислительный стресс (ОС), характеризующийся нарушением баланса между прооксидантами и антиоксидантной защитой, может играть ключевую роль в утяжелении течения инфекции у этой группы пациентов [9, 13–16]. ОС у тяжелобольных инициирует каскад патологических реакций – от системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции до тромбоза и активации тромбоцитарного звена гемостаза, что существенно утяжеляет клиническую картину заболевания [13, 17]. В связи с этим ОС рассматривается как один из центральных звеньев патогенеза, определяющих тяжесть COVID-19 [15, 18–20].

Целью настоящего обзора является комплексный анализ роли ОС в патогенезе COVID-19 с акцентом на актуальные нерешенные вопросы, включая устойчивость вирус-индуцированной активации прооксидантных каскадов, вариабельность редокс-ответа у различных категорий пациентов и оценку терапевтического потенциала антиоксидантов на фоне противоречивых клинических данных.

Определение ОС и его характеристика

ОС представляет собой нарушенное состояние клеточного гомеостаза, возникающее в условиях, когда образование активных форм кислорода (АФК) превышает компенсаторные возможности антиоксидантной системы [2, 4, 7, 16, 21]. АФК – высокореактивные молекулы, включающие как радикальные (например, супероксид-анион O_2^-, гидроксильный радикал $OH^•$), так и нерадикальные (H_2O_2) формы, образующиеся преимущественно в митохондриях в ходе клеточного дыхания [2, 16, 22–24]. Хотя традиционно АФК ассоциируются с повреждением, в физиологическом состоянии и при умеренной выработке они играют важную регуляторную роль, участвуя в модуляции клеточного цикла, апоптоза, пролиферации, а также иммунных и воспалительных реакций через индукцию продукции цитокинов и факторов роста [16, 22, 25, 26].

Поддержание баланса между продукцией АФК и их нейтрализацией обеспечивается многоуров-

невой системой антиоксидантной защиты, состоящей из ферментативных и низкомолекулярных компонентов [16, 27, 28]. Ферментативное звено включает супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатионпероксидазу, которые последовательно детоксицируют АФК, снижая их биологическую активность [2, 29]. СОД инициирует превращение супероксид-аниона в H_2O_2, играя тем самым ключевую роль в первом этапе антиоксидантной защиты [2]. Образующаяся H_2O_2 затем метаболизируется глутатионпероксидазой, активируемой восстановленным глутатионом (GSH), который одновременно выступает и как субстрат, и как самостоятельный антиоксидант [2]. GSH, обладающий реакционной сульфгидрильной группой, способен отдавать электроны в процессе нейтрализации H_2O_2, тем самым защищая клеточные структуры от окислительного повреждения [30], а также участвует в большинстве этапов антиоксидантной защиты, от прямого взаимодействия с АФК до регуляции ферментативных реакций [30]. Наряду с митохондриями, важным источником АФК выступают NAD(P)H-оксидазы – ферментные комплексы, локализованные в клеточных мембранах и осуществляющие перенос электронов от NAD(P)H к молекулярному кислороду с образованием супероксид-аниона [31].

Когда уровень АФК выходит за пределы контроля антиоксидантной системы, либо из-за их избыточной генерации, либо из-за истощения защитных ресурсов – развивается ОС [16, 28]. На клеточном уровне это сопровождается структурными повреждениями мембран, митохондрий и ДНК, а также нарушением экспрессии генов, включая те, что регулируют сердечно-легочную функцию и воспалительный ответ [22, 32].

ОС в патогенезе COVID-19

ОС как активатор системного воспалительного ответа

Инфицирование SARS-CoV-2 сопровождается выраженным дисбалансом между генерацией АФК и активностью антиоксидантных систем, что обусловливает развитие выраженного ОС [22]. Это состояние приводит к угнетению противовирусного ответа, активации провоспалительных путей и запуску программируемой клеточной гибели, тем самым способствуя повреждению клеточных и внеклеточных структур [22]. Хотя на начальных стадиях инфекции SARS-CoV-2 продукция АФК может играть модулирующую роль, активируя эффекторные звенья иммунной защиты и ограничивая репликацию вируса, их хроническое накопление индуцирует чрезмерный воспалительный ответ [22]. В частности, АФК участвуют в инициации «цитокинового шторма» за счет активации инфламмасом, а также транскрипционных факторов NF-κB и Nrf2, что сопровождается усилением продукции цитокинов, развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [4, 7, 33].

NF-κB представляет собой универсальный транскрипционный фактор, играющий ключевую роль в регуляции продукции цитокинов и хемокинов, а также в формировании воспалительного и иммунного ответа [9]. Помимо участия в иммунной регуляции, NF-κB-зависимый путь контролирует клеточную пролиферацию, выживание и реализует как прооксидантные, так и антиоксидантные эффекты в рамках контроля ОС [34]. Сигналинг NF-κB активируется под действием АФК, а также провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-8, что характерно для патогенеза COVID-19 [9]. SARS-CoV-2 индуцирует активацию этого сигнального каскада, особенно в условиях выраженного ОС [35]. Вирусная инфекция сопровождается связыванием NF-κB с промоторными участками гена индуцибельной синтазы оксида азота (NO), что приводит к его гиперэкспрессии [9]. АФК реализуют двухфазное влияние на путь NF-κB: в зависимости от концентрации и контекста они могут как индуцировать его, так и ингибировать, способствуя формированию соответственно про- или антиоксидантного ответа [36]. При этом антиоксиданты, в частности доноры тиолов, способны подавлять транскрипционную активность NF-κB, ограничивая экспрессию подконтрольных ему генов [22].

Активация воспалительных и развитие окислительного стресса при COVID-19 сопровождаются подавлением Nrf2-зависимого сигнального пути, что рассматривается как один из ключевых механизмов нарушения клеточной защиты в условиях вирусной агрессии [37]. Nrf2, обладая плейотропной активностью, функционирует не только как сенсор ОС, но и как регулятор воспалительного гомеостаза, обеспечивая репрессию транскрипции провоспалительных медиаторов, таких как IL-6 и IL-1B [38]. Его активация способствует восстановлению редокс-гомеостаза посредством индукции экспрессии антиоксидантных и цитопротективных систем (GSH- и NADPH-зависимых, тиоредоксина, тиоредоксин-редуктазы, пероксиредоксина), выступающих барьерами против АФК [38]. Патоморфологический анализ легочной ткани пациентов с COVID-19 выявил значительное снижение экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию Nrf2-зависимого ответа [39]. Доказано, что SARS-CoV-2 ингибирует Nrf2 на транскрипционном уровне, усиливая тем самым дерегуляцию клеточной антиоксидантной

защиты и усугубляя тяжесть клинического течения [22, 40]. Отдельные белки вируса, включая NSP14, демонстрируют способность ингибировать сигнальную ось Nrf2/HMOX-1, тем самым нарушая адаптивный потенциал клеток в условиях ОС [41]. Наряду с этим, белок ORF6 нарушает функциональную целостность редокс-регуляции путем угнетения экспрессии Nrf2, что, как полагают, способствует усилению вирусной репликации и воспалительной деструкции [42]. Однако взаимосвязь и патогенетическая последовательность этих процессов остается не до конца определенной: неясно, является ли снижение активности Nrf2 следствием инфекции COVID-19, или предсуществующий дефицит Nrf2 обусловливает повышенную восприимчивость к SARS-CoV-2 [37]. Вероятно, данные механизмы реализуются синергично, формируя основу патофизиологических нарушений при COVID-19 [37].

Новые и альтернативные концепции роли ОС в патогенезе COVID-19

Несмотря на обширные данные, указывающие на ведущую роль ОС в патогенезе COVID-19, в последние годы активно обсуждаются гипотезы, предполагающие иной порядок причинно-следственных связей между вирусной инфекцией, воспалением и редокс-дисбалансом. Эти концепции не отрицают участия ОС, однако ставят под сомнение его первичность и подчеркивают значимость других звеньев патогенеза, таких как митохондриальная дисфункция, нейроиммунный дисбаланс и нарушения сигнальных осей метаболического ответа [34, 38].

Одной из таких конкурирующих концепций является гипотеза о митохондриальной дисфункции как первичном триггере редокс-дестабилизации. SARS-CoV-2 взаимодействует с митохондриальным аппаратом клеток, вызывая нарушение окислительного фосфорилирования и усиление утечки электронов с образованием АФК [43]. Это подтверждается данными транскриптомного анализа, демонстрирующими изменение экспрессии митохондриальных генов в легочной ткани пациентов с тяжелым течением COVID-19 [44]. По этой модели ОС рассматривается как вторичное звено, возникающее на фоне вирус-индуцированной энергетической недостаточности и нарушения митохондриального динамического равновесия [43, 44].

Сформулирована концепция нейроиммунного дисбаланса, предполагающая, что тяжелые формы COVID-19 сопровождаются расстройствами регуляции вегетативной и лимбико-гипоталамической осей, что приводит к гиперактивации системного воспаления и симпатической гиперреактивности [34, 45]. ОС в этом контексте рассматривается как отражение нейрогенной стимуляции клеток иммунной и сосудистой систем, сопровождающейся усиленным метаболизмом и активацией NADPH-оксидазы под влиянием катехоламинов [46]. Исследования на модельных организмах и у пациентов с постковидным синдромом выявляют устойчивые признаки симпатикотонии, ассоциированной с повышением уровня маркеров ОС [45, 46].

Существуют также работы, которые ставят под сомнение универсальность ОС как прогностического маркера. В частности, у молодых пациентов без сопутствующей патологии при легком течении COVID-19 уровень АФК и продуктов окисления не превышает физиологические значения, а антиоксидантная терапия не оказывает выраженного эффекта [47, 48]. Это позволило ряду авторов предположить, что ОС является не первопричиной, а отражением степени тяжести воспалительного каскада, который, в свою очередь, определяется генетикой, гормональным статусом и состоянием иммунной системы [49].

Конкурирующие концепции поднимают также вопрос о роли микробиоты и кишечного барьера в формировании редокс-дисбаланса при COVID-19. Дисбактериоз, индуцированный как самой инфекцией, так и антибиотикотерапией, может способствовать системному воспалению, нарушению метаболизма короткоцепочечных жирных кислот и усилению прооксидантных каскадов [50, 51]. Эти данные дают основание рассматривать кишечник как возможный периферический регулятор редокс-гомеостаза и иммунного ответа при вирусных инфекциях.

Таким образом, ОС при COVID-19 может быть не только центральным звеном патогенеза, но и побочным эффектом других нарушений – митохондриальных, нейровегетативных, иммунных и микробиотических. В связи с вариабельностью клинических проявлений и неоднородностью популяции пациентов очевидна необходимость стратифицированного подхода к оценке редокс-состояния и применения антиоксидантной терапии. Существование различных моделей подчеркивает сложность патогенеза COVID-19 и требует дальнейшего углубленного исследования взаимосвязей между системами организма в условиях вирусной агрессии [34, 38, 44, 46, 52].

Окислительный стресс и ослабление иммунного ответа

Инфекция SARS-CoV-2 нарушает регуляцию иммунной системы, способствуя дисфункции врожденного и адаптивного иммунитета, провоцируя гиперпродукцию провоспалительных ме-

диаторов и цитокиновый шторм [4]. Активация нейтрофилов и макрофагов в ответ на вирусную инвазию сопровождается массивным выбросом как цитокинов, так и АФК [4, 19]. Этот процесс усиливает миграцию эффекторных иммунных клеток в инфицированные ткани, что, предположительно, создает условия, благоприятные для усиленной репликации SARS-CoV-2 [17]. Установлена ассоциация между развитием ОС и повышением отношения числа нейтрофилов к количеству лимфоцитов (N/L), что может служить прогностическим маркером тяжести течения COVID-19 [53, 54]: увеличение индекса N/L особенно выражено при развитии летального исхода [53].

Эффективность клеточного ответа врожденного иммунитета, включая активность нейтрофилов и макрофагов, в значительной степени детерминируется формированием ОС [55]. Так, при инфицировании SARS-CoV-2 избыточное образование АФК приводит к выраженным иммунопатологическим нарушениям [56]. ОС влияет на морфофункциональное состояние лимфоцитов, особенно Т-клеток $CD4^+$, нарушая их активационный потенциал и способствуя снижению эффективности иммунного ответа [2, 57]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлена связь между ОС и угнетением Т-клеточного ответа, что выражается в снижении функциональной активности Т-клеток $CD8^+$, продукции антител и их нейтрализующей способности [58]. Кроме того, ОС активирует путь NF-κB в Т-лимфоцитах и макрофагах, индуцируя секрецию провоспалительных цитокинов, таких как TNFα и IL-6, дополнительно усугубляя иммунную дерегуляцию [2].

Дерегуляция сигнального каскада Ang II–NADPH-оксидаза как ключевой механизм развития ОС при COVID-19

Патогенез COVID-19 включает нарушение баланса в системе «ренинан–гиотензин», сопровождающееся стойким повышением уровня Ang II, что рассматривается как один из доминирующих факторов генерации АФК в условиях вирусной инфекции [3]. Работа системы «ренинан–гиотензин» определяется балансом между двумя основными ферментативными путями: ACE1 способствует синтезу вазоактивного и прооксидантного Ang II, в то время как ACE2 противодействует ему, метаболизируя Ang II в ангиотензин 1-7 (Ang 1-7), обладающий сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами [2, 59]. Ang 1–7 ингибируют продукцию $O_2^{\bullet-}$, тогда как Ang II выступает активатором NADPH-оксидазы – фермента, непосредственно вовлеченного в генерацию АФК [2].

Связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 приводит к функциональной инактивации последнего и дефициту Ang 1–7, что, в свою очередь, способствует патологическому накоплению Ang II [60, 61]. Это смещение равновесия в сторону Ang II сопровождается избыточной активацией AT1-рецепторов, индуцирующей усиленную экспрессию и сборку активной формы NADPH-оксидазы [2]. В условиях ОС АФК могут индуцировать окисление критически важных остатков цистеина в домене ACE2 и белках S1 SARS-CoV/CoV-2, повышая их аффинитет к рецептору и способствуя усиленной вирусной инвазии [61]. Таким образом, происходит усиление ОС, при котором формируется положительная обратная связь, усиливающая как вирусную репликацию, так и тканевое повреждение [62].

На модели сосудистых гладкомышечных клеток крыс показано, что даже при полной утрате ACE2 *in vitro* сохраняется высокая активность Ang II-зависимой NADPH-оксидазы и продукция супероксидных анионов [2]. У пациентов с COVID-19 выявлен выраженный ОС, индуцированный активацией NADPH-оксидазы [63]. Кроме того, SARS-CoV-2 нарушает активность эндотелиальной NO-синтазы, способствуя дополнительной генерации АФК [64].

NAD(P)H-оксидазы экспрессируются в ряде клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные сосудистые клетки, а также кардиомиоциты, где их активация может оказывать системное и локальное прооксидантное действие [2]. Молекулярная сборка фермента и его функциональная активация опосредуются сложными транскрипционными и посттрансляционными механизмами, включающими взаимодействие с множеством сигнальных белков и платформенных комплексов [61]. В неактивном состоянии изофермент, экспрессируемый фагоцитирующими клетками, состоит из мембранных компонентов $gp91^{phox}$ и $p22^{phox}$ и цитоплазматических компонентов $p67^{phox}$, $p47^{phox}$, $p40^{phox}$ и Rac1/2. Под действием Ang II происходит самосборка комплекса, и активный фермент генерирует супероксидные анион-радикалы, играющие центральную роль в формировании воспалительного повреждения [61].

Доклинические исследования показывают, что даже при дефиците ACE2 активность NADPH-оксидазы остается повышенной, что подчеркивает автономный характер ее активации при избытке Ang II [61]. Поскольку SARS-CoV-2 нарушает каталитическую функцию ACE2, подавляя превращение Ang II в Ang 1–7, результатом становится усиление сигнального каскада Ang II/

NADPH-оксидаза и прогрессирующее усиление ОС [65].

Роль ОС в патогенезе эндотелиальной дисфункции при COVID-19

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как критическое звено васкулопатии при COVID-19, ассоциированное с выраженной микроангиопатией, ремоделированием сосудов малого круга кровообращения, микроагрегацией эритроцитов, гиперактивацией тромбоцитов и формированием микротромбов в капиллярах альвеолярной сети [7]. Одним из ключевых механизмов ее инициации в условиях вирусной инфекции выступает ОС, индуцируемый как прямым воздействием SARS-CoV-2, так и вторичными воспалительно-окислительными каскадами [7, 30, 66].

NO представляет собой один из главных вазоактивных медиаторов, регулирующий тонус сосудистой стенки, клеточную адгезию и агрегационные процессы [67]. Супероксидный анион-радикал вступает в реакцию с NO, образуя пероксинитрит – токсичный окислительный метаболит, способный вызывать повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, тем самым нарушая целостность эндотелиального барьера [10]. Центральным источником $O_2^{\bullet-}$ при COVID-19 служит NADPH-оксидаза-2 (Nox2), активируемая в условиях воспаления и гиперпродукции Ang II; образующийся супероксид-анион взаимодействует с арахидоновой кислотой, потенцируя активацию тромбоцитов и способствуя тромбогенной трансформации сосудистого русла, а также нарушает функцию эндотелия, снижая биодоступность NO и нарушая редокс-гомеостаз сосудистой стенки [10]. Избыточная продукция АФК индуцирует не только функциональные, но и структурные нарушения, в том числе запуск ферроптоза – специфической формы регуляторной клеточной гибели, связанной с накоплением липидных перекисей и разрушением мембранной целостности [18].

Доказательная база участия ОС в патогенезе COVID-19

Накопленные клинико-лабораторные данные подтверждают ключевую роль ОС в развитии и прогрессировании COVID-19. У пациентов с тяжелым течением заболевания, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, выявлен выраженный дефицит антиоксидантов, включая витамин С, GSH, γ-токоферол, β-каротин и тиольные белки [68]. Проведение внутривенной терапии высокими дозами витамина С в течение 7 дней сопровождалось улучшением оксигенации у пациентов с COVID-19, находившихся в критическом состоянии [69]. Показано значительное повышение содержания маркеров ОС (малонового диальдегида) и снижение активности антиоксидантных ферментов (каталаза и СОД) при COVID-19 [70]. Сходные результаты были продемонстрированы в ряде других исследований, подтверждающих повышение уровня маркеров ОС у пациентов с SARS-CoV-2, что указывает на их участие в патогенезе заболевания [15, 56].

Нарушение редокс-гомеостаза при COVID-19 отражается также в снижении уровня восстановленного GSH в плазме крови и в лобном сером веществе мозга у пациентов с острыми неврологическими нарушениями [71]. По данным Y. Muhammad et al., уменьшение содержания GSH ассоциировано с тяжестью течения COVID-19 и повышенной летальностью [72]. По мере прогрессирования инфекции наблюдается истощение запасов антиоксидантов, включая GSH, что сопровождается снижением общей антиоксидантной способности и усилением окислительного повреждения [73]. Морфологическая верификация деструкции легочной ткани пациентов с COVID-19 выявила высокие уровни окисленных форм ДНК, липидов и белков, что служит прямым свидетельством интенсивного ОС [7]. Клиническое исследование с участием 165 пациентов показало, что повышенные показатели эндотелиальной дисфункции (содержание sE-селектина и нитратов) и ОС (уровень малонового диальдегида) в сыворотке крови являются независимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 [8].

Антиоксидантная терапия при COVID-19: опыт и ограничения

Патогенетическая роль ОС при COVID-19 обусловила интерес к использованию антиоксидантов как средств вспомогательной терапии. Среди наиболее изученных соединений – витамин С, N-ацетилцистеин (NAC), мелатонин и комбинации различных антиоксидантов. Однако, несмотря на биохимическую обоснованность их применения, клинические результаты остаются неоднозначными, а доказательная база ограниченной.

Наибольшее внимание уделено витамину С. Внутривенное введение в высоких дозах (до 24 г/сут) предполагалось как способ снижения воспаления и улучшения оксигенации. Отдельные рандомизированные клинические исследования (РКИ) действительно показали временное улучшение показателей PaO_2/FiO_2 у пациентов с тяжелым течением COVID-19, однако при этом не зафиксировано достоверного влияния на об-

щую летальность или продолжительность пребывания в отделениях интенсивной терапии [69, 74]. В нескольких систематических обзорах и метаанализах подчеркивается, что, несмотря на отдельные положительные результаты, качество доказательств остается низким из-за малой выборки, гетерогенности вмешательств и отсутствия стандартизации доз [75].

Похожая ситуация наблюдается при применении NAC. Как предшественник глутатиона и донор SH-групп, NAC демонстрировал антиоксидантные и противовоспалительные эффекты в доклинических моделях. Клинические исследования у пациентов с COVID-19 выявили уменьшение уровня С-реактивного белка, D-димеров и ферритина, а также тенденцию к снижению потребности в кислородной поддержке [76]. Тем не менее результаты крупных РКИ оказались противоречивыми: внутривенное введение NAC в дозе 300 мг/кг не показало значимого преимущества по снижению смертности или времени выздоровления [77, 78]. Методологическими недостатками остаются малый размер выборки, отсутствие стратификации по исходному редокс-статусу и неравномерность стандартной терапии в контрольных группах.

Мелатонин, обладающий как антиоксидантным, так и иммуномодулирующим потенциалом, также рассматривался как возможный компонент терапии COVID-19. В некоторых исследованиях показано улучшение некоторых клинических параметров (сатурация, температура тела), однако ни одно из них не продемонстрировало статистически значимого влияния на исход заболевания [79, 80]. Отдельные публикации описывают попытки комбинированной антиоксидантной терапии (витамин С + витамин Е, NAC + мелатонин и др.), однако и здесь результаты остаются противоречивыми. Отсутствие единого подхода к формированию контрольных групп и разнородность клинических критериев оценки существенно затрудняют интерпретацию результатов.

Таким образом, на сегодняшний день антиоксидантная терапия при COVID-19 не имеет однозначного подтверждения эффективности в клинической практике. Несмотря на теоретическую обоснованность и отдельные положительные наблюдения, большинство исследований страдают от серьезных методологических ограничений – малый размер выборки, отсутствие рандомизации, короткий период наблюдения, варьирующие дозы и отсутствие стандартизированных исходов [75]. Существующие данные позволяют рассматривать антиоксиданты как потенциальное вспомогательное средство, но не как компонент стандартной терапии. Необходимы более масштабные РКИ с учетом исходного редокс-статуса пациентов и строгой стандартизацией протоколов.

Заключение

ОС выступает ключевым патогенетическим звеном в развитии тяжелых форм COVID-19, опосредуя повреждение тканей через дерегуляцию иммунного ответа, эндотелиальную дисфункцию и активацию воспалительных каскадов. Нарушение редокс-гомеостаза, связанное с инактивацией ACE2 и гиперактивацией сигнальной оси Ang II/NADPH-оксидаза, создает условия для прогрессирующего клеточного и системного поражения. Вместе с тем актуальные данные свидетельствуют о возможной вторичности ОС по отношению к другим патогенетическим факторам, включая митохондриальные нарушения, нейроиммунный дисбаланс и микробиота-ассоциированные механизмы, что подчеркивает необходимость стратифицированного подхода к оценке редокс-состояния и обоснованного применения антиоксидантной терапии. Несмотря на растущее число подтверждений роли ОС при COVID-19, эффективность антиоксидантов в клинической практике остается противоречивой. Механизмы подавления Nrf2-сигналинга, устойчивой активации NAD(P)H-оксидаз и влияние исходного редокс-статуса пациента требуют дальнейшего изучения. Их углубленное исследование может способствовать разработке персонализированных терапевтических стратегий, направленных на модуляцию редокс-статуса при COVID-19 и смежных вирусных патологиях.

Список литературы / References

1. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., Liu L., Shan H., Lei C., Hui D.S., … China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

2. Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;63:44–57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001

3. Щулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия.* 2020;6(5):187–194. doi: 10.18565/therapy.2020.5.187-194

Shchulkin A.V., Filimonova A.A. The role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Terapiya = Therapy.*

2020;6(5):187–194. [In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2020.5.187-194

4. Marczewska A., Wojciechowska C., Marczewski K., Gospodarczyk N., Dolibog P., Czuba Z., Wróbel K., Zalejska-Fiolka J. Elevated levels of IL–1Ra, IL–1β, and oxidative stress in COVID-19: Implications for inflammatory pathogenesis. *J. Clin. Med.* 2025;14(7):2489. doi: 10.3390/jcm14072489

5. Carvajal J.J., García-Castillo V., Cuellar S.V., Campillay-Véliz C.P., Salazar-Ardiles C., Avellaneda A.M., Muñoz C.A., Retamal-Díaz A., Bueno S.M., González P.A., Kalergis A.M., Lay M.K. New insights into the pathogenesis of SARS-CoV-2 during and after the COVID-19 pandemic. *Front. Immunol.* 2024;15:1363572. doi: 10.3389/fimmu.2024.1363572

6. Camargo R.L., Bombassaro B., Monfort-Pires M., Mansour E., Palma A.C., Ribeiro L.C., Ulaf R.G., Bernardes A.F., Nunes T.A., Agrela M.V., … Sposito A.C. Plasma angiotensin ii is increased in critical coronavirus disease 2019. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:847809. doi: 10.3389/fcvm.2022.847809

7. Georgieva E., Ananiev J., Yovchev Y., Arabadzhiev G., Abrashev H., Abrasheva D., Atanasov V., Kostandieva R., Mitev M., Petkova-Parlapanska K., Nikolova G. COVID-19 complications: oxidative stress, inflammation, and mitochondrial and endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(19):14876. doi: 10.3390/ijms241914876

8. Orea-Tejada A., Sánchez-Moreno C., Aztatzi-Aguilar O.G., Sierra-Vargas M.P., González-Islas D., Debray-García Y., Ortega-Romero M.S., Keirns-Davis C., Cornejo-Cornejo L., Aguilar-Meza J. Plasma endothelial and oxidative stress biomarkers associated with late mortality in hospitalized COVID-19 Patients. *J. Clin. Med.* 2022;11(14):3950. doi: 10.3390/jcm11143950

9. Wieczfinska J., Kleniewska P., Pawliczak R. Oxidative stress-related mechanisms in SARS-CoV-2 infections. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022;2022:5589089. doi: 10.1155/2022/5589089

10. Ciacci P., Paraninfi A., Orlando F., Rella S., Maggio E., Oliva A., Cangemi R., Carnevale R., Bartimoccia S., Cammisotto V., … Loffredo L. Endothelial dysfunction, oxidative stress and low-grade endotoxemia in COVID-19 patients hospitalised in medical wards. *Microvasc. Res.* 2023;149:104557. doi: 10.1016/j.mvr.2023.104557

11. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

12. Zhou Y., Zhang Z., Tian J., Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann. Palliat. Med.* 2020;9(2):428–436. doi: 10.21037/apm.2020.03.26

13. Laforge M., Elbim C., Frère C., Hémadi M., Massaad C., Nuss P., Benoliel J.J., Becker C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(9):515–516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1

14. Baqi H.R., Farag H.A.M., El Bilbeisi A.H.H., Askandar R.H., El Afifi A.M. Oxidative stress and its association with covid-19: a narrative review. *KJAR.* 2020;5(3):97–105. doi: 10.24017/covid.11

15. Delgado-Roche L., Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch. Med. Res.* 2020;51(5):384–387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019

16 Samsonov A., Urlache S.S. Oxidative stress in children and adolescents: insights into human biology. *Am. J. Hum. Biol.* 2025;37(1):e24200. doi: 10.1002/ajhb.24200

17 Кукес В.Г., Парфенова О.К., Сидоров Н.Г., Олефир Ю.В., Газданова А.А. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. *Рос. мед. ж.* 2020;26(4):244–247. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247

Kukes V.G., Parfenova O.K., Sidorov N.G., Olefir Yu.V., Gazdanova A.A. Oxidative stress and inflammation in COVID-19 pathogenesis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2020;26(4):244–247. [In Russian]. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247

18. Jankauskas S.S., Kansakar U., Sardu C., Varzideh F., Avvisato R., Wang X., Matarese A., Marfella R., Ziosi M., Gambardella J., Santulli G. COVID-19 causes ferroptosis and oxidative stress in human endothelial cells. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(2):326. doi: 10.3390/antiox12020326

19. Орлов Ю.П., Афанасьев В.В., Хиленко И.А. Перспектива сукцинатов в условиях гипоксии при COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021;66(1–2):65–74. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74

Orlov Yu.P., Afanasyev V.V., Khilenko I.A. The prospects of succinates' use under hypoxic conditions in COVID-19. *Antibiotiki i khimioterapiya= Antibiotics and Chemotherapy.* 2021;66(1-2): 65–74. [In Russian]. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-65-74

20. Черняк Б.В., Попова Е.Н., Приходько А.С., Гребенчиков О.А., Зиновкина Л.А., Зиновкин Р.А. COVID-19 и окислительный стресс. *Биохимия.* 2020;85(12):1816–1828. doi: 10.31857/S0320972520120064

Chernyak B.V., Popova E.N., Prikhodko A.S., Grebenchikov O.A., Zinovkina L.A., Zinovkin R.A. COVID-19 and oxidative stress. *Biochemistry (Mosc.).* 2020;85(12-13): 1543–1553. doi: 10.1134/S0006297920120068

21. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative stress: harms and benefits for human

health. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017:2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763

22. Kayesh M.E., Kohara M., Tsukiyama-Kohara K. Effects of oxidative stress on viral infections: an overview. *Npj Viruses.* 2025;3(1):27. doi: 10.1038/s44298-025-00110-3

23. Checa J., Aran J.M. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes. *J. Inflamm. Res.* 2020:13:1057–1073. doi: 10.2147/JIR.S275595

24. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете. *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* 2022;17(3):322–327. doi: 10.14300/mnnc.2022.17080

Bykov Yu.V. Role of oxidative stress in the development of complications in patients with diabetes mellitus. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus.* 2022;17(3):322–327. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2022.17080

25. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging.* 2018;13:757–777. doi: 10.2147/CIA.S158513

26. Juan C.A., Perez de la Lastra J.M., Plou F.J., Perez-Lebena E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4642. doi: 10.3390/ijms22094642

27. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестн. РАМН*. 2020;75:318–325. doi: 10.15690/vramn1360

Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. COVID-19: Oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75:318–325. [In Russian]. doi: 10.15690/vramn1360

28. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз и окислительный стресс: патофизиологические механизмы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(6):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20230601

Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis and oxidative stress: pathophysiological mechanisms. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(6):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230601

29. Nandi A., Yan L.J., Jana C.K., Das N. Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019;2019:9613090. doi: 10.1155/2019/9613090

30. Semenova N., Vyrupaeva E., Kolesnikov S., Darenskaya M., Nikitina O., Rychkova L., Kolesnikova L. Persistent post COVID-19 endothelial dysfunction and oxidative stress in women. *Pathophysiology.* 2024;31(3):436–457. doi: 10.3390/pathophysiology31030033

31. Fukai T., Ushio-Fukai M. Cross-talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis. *Cells.* 2020;9(8):1849. doi: 10.3390/cells9081849

32. Tan B.L., Norhaizan M.E., Liew W.P.P., Rahman S.H. Antioxidant and oxidative stress: a mutual interplay in age-related diseases. *Front. Pharmacol.* 2018;9:1162. doi: 10.3389/fphar.2018.01162

33. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0

34. Mohiuddin M., Kasahara K. The emerging role of oxidative stress in complications of COVID-19 and potential therapeutic approach to diminish oxidative stress. *Respir. Med.* 2021;187:106605. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106605

35. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018;10(8):392. doi: 10.3390/v10080392

36. Lingappan K. NF-kappaB in Oxidative Stress. *Curr. Opin. Toxicol.* 2018:7:81–86. doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.002

37. Wang Y., Ma J., Jiang Y. Transcription factor Nrf2 as a potential therapeutic target for COVID-19. *Cell Stress Chaperones*. 2022;28(1):11–20. doi: 10.1007/s12192-022-01296-8

38. Cuadrado A., Pajares M., Benito C., Jiménez-Villegas J., Escoll M., Fernández-Ginés R., Garcia Yagüe A.J., Lastra D., Manda G., Rojo A.I., Dinkova-Kostova A.T. Can activation of Nrf2 be a strategy against COVID-19? *Trends Pharmacol. Sci.* 2020;41(9):598–610. doi: 10.1016/j.tips.2020.07.003

39. Zhang Z., Zhang X., Bi K., He Y., Yan W., Yang C.S. Potential protective mechanisms of green tea polyphenol EGCG against COVID-19. *Trends Food Sci. Technol.* 2021;114:11–24. doi: 10.1016/j.tifs.2021.05.023

40. Olagnier D., Brandtoft A.M., Gunderstofte C., Villadsen N.L., Krapp C., Thielke A.L., Laustsen A., Peri S., Hansen A.L., Bonefeld L., Thyrsted J., … Holm C.K. Nrf2 negatively regulates STING indicating a link between antiviral sensing and metabolic reprogramming. *Nat. Commun.* 2018;9(1):3506. doi: 10.1038/s41467-018-05861-7

41. Zhang S., Wang J., Wang L., Aliyari S., Cheng G. SARS-CoV-2 virus NSP14 Impairs Nrf2/HMOX1 activation by targeting Sirtuin 1. *Cell. Mol. Immunol.* 2022;19(8):872–882. doi: 10.1038/s41423-022-00887-w

42. de Angelis M., Anichini G., Palamara A.T., Nencioni L., Gori Savellini G. Dysregulation of intracellular redox homeostasis by the SARS-CoV-2 ORF6

protein. *Virol. J.* 2023;20(1):239. doi: 10.1186/s12985-023-02208-7

43. Yu H., Yang L, Han Z., Zhou X., Zhang Z., Sun T., Zheng F., Yang J., Guan F., Xie J., Liu C. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein enhances the level of mitochondrial reactive oxygen species. *J. Med. Virol.* 2023;95(12):e29270. doi: 10.1002/jmv.29270

44. Agrawal R., Pal V.K., K S.S., Menon G.J., Singh I.R., Malhotra N., Ganesh K., Rajmani R.S., Narain Seshasayee A.S., Chandra N., Joshi M.B., Singh A. Hydrogen sulfide (H2S) coordinates redox balance, carbon metabolism, and mitochondrial bioenergetics to suppress SARS-CoV-2 infection. *PLoS Pathog.* 2025;21(5):e1013164. doi: 10.1371/journal.ppat.1013164

45. Vlaming-van Eijk L.E., Bulthuis M.L., van der Gun B.T., Wold K.I., Veloo A.C., Vincenti González M.F., de Borst M.H., den Dunnen W.F., Jan-Luuk Hillebrands, van Goor H., Tami A., Bourgonje A.R. Systemic oxidative stress associates with the development of post-COVID-19 syndrome in non-hospitalized individuals. *Redox Biol.* 2024:76:103310. doi: 10.1016/j.redox.2024.103310

46. Alam M.S., Czajkowsky D.M. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress: Pathophysiological insight into thrombosis and therapeutic opportunities. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022;63:44–57. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.11.001

47. Fogleman C., Cohen D., Mercier A., Farrell D., Rutz J., Bresz K., Vernon T. J. A Pilot of a randomized control trial of melatonin and vitamin C for mild-to-moderate COVID-19. *Am Board Fam. Med.* 2022;35(4):695–707. doi: 10.3122/jabfm.2022.04.210529

48. Falahieh F.M., Zarabadipour M., Mirani M., Abdiyan M., Dinparvar M., Alizadeh H., Paktinat S., Hosseinirad H. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis. *Reprod. Fertil. Dev.* 2021;33(12):683–690. doi: 10.1071/RD21153

49. Tepebaşı M.Y., İlhan İ., Temel E.N., Sancer O., Öztürk Ö. Investigation of inflammation, oxidative stress, and DNA damage in COVID-19 patients. *Cell Stress Chaperones.* 2023;28(2):191–199. doi: 10.1007/s12192-023-01330-3

50. Iddir M., Brito A., Dingeo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H., La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients.* 2020;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562

51. Zhou T., Wu J., Zeng Y., Li J., Yan J., Meng W., Han H., Feng F., He J., Zhao S., Zhou P., Wu Y., Yang Y., Han R., Jin W., Li X., Yang Y., Li X. SARS-CoV-2 triggered oxidative stress and abnormal energy metabolism in gut microbiota. *MedComm. (2020).* 2022;3(1):e112. doi: 10.1002/mco2.112

52. Zendelovska D., Atanasovska E., Spasovska K., Kirijas M., Kapsarov K., Jakimovski D., Petrushevska M. Effect of supplemental antioxidant-based therapy on the oxidative stress level in COVID-19 patients. *Pril. (Makedon. Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki).* 2023;44(1):7–16. doi: 10.2478/prilozi-2023-0002

53. Simadibrata D.M., Calvin J., Wijaya A.D., Ibrahim N.A.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021;42:60–69. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.006

54. Man M.A., Rajnoveanu R.M., Motoc N.S., Bondor C.I., Chis A.F., Lesan A., Puiu R., Lucaciu S.-R., Dantes E., Gergely-Domokos B., Fira-Mladinescu O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelets-to-lymphocyte ratio, and eosinophils correlation with high-resolution computer tomography severity score in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252599. doi: 10.1371/journal.pone.0252599

55. Hule G.P., Bargir U.A., Kulkarni M., Kambli P., Taur P., Desai M., Madkaikar M.R. Does pioglitazone lead to neutrophil extracellular traps formation in chronic granulomatous disease patients? *Front. Immunol.* 2019;10:1739. doi: 10.3389/fimmu.2019.01739

56. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses.* 2020;143:110102. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102

57. Moro-García M.A., Mayo J.C., Sainz R.M., Alonso-Arias R. Influence of inflammation in the process of T lymphocyte differentiation: proliferative, metabolic, and oxidative changes. *Front. Immunol.* 2018;9:339. doi: 10.3389/fimmu.2018.00339

58. Bakadia B.M., Boni B.O.O., Ahmed A.A.Q., Yang G. The impact of oxidative stress damage induced by the environmental stressors on COVID-19. *Life Sci.* 2021:264:118653. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118653

59. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1–7 axis of the renin–angiotensin system in heart failure. *Circ. Res.* 2016;118(8):1313–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708

60. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;76:14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037

61. Fodor A., Tiperciuc B., Login C., Orasan O.H., Lazar A.L., Buchman C., Hanghicel P., Sitar-Taut A., Suharoschi R., Vulturar R., Cozma A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in COVID-19-mechanisms and therapeutic targets. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:8671713. doi: 10.1155/2021/8671713

62. Hati S., Bhattacharyya S. Impact of thiol-disulfide balance on the binding of COVID-19 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *ACS Omega.* 2020;5(26):16292–16298. doi: 10.1021/acsomega.0c02125

63. Violi F., Oliva A., Cangemi R., Ceccarelli G., Pignatelli P., Carnevale R., Cammisotto V., Lichtner M., Alessandri F., De Angelis M., … Mastroianni C.M. Nox2 activation in COVID-19. *Redox Biol.* 2020;36:101655. doi: 10.1016/j.redox.2020.101655

64. Lei Y., Zhang J., Schiavon C.R., He M., Chen L., Shen H., Zhang Y., Yin Q., Cho Y., Andrade L., … Shyy J.Y. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ. Res.* 2021;128(9):1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902

65. Suhail S., Zajac J., Fossum C., Lowater H., McCracken C., Severson N., Laatsch B., Narkiewicz-Jodko A., Johnson B., Liebau J., Bhattacharyya S., Hati S. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *Protein J.* 2020;39(6):644–656. doi: 10.1007/s10930-020-09935-8

66. Chang R., Mamun A., Dominic A., Le N.T. SARS-CoV-2 mediated endothelial dysfunction: the potential role of chronic oxidative stress. *Front. Physiol.* 2021;11:605908. doi: 10.3389/fphys.2020.605908

67. Vassiliou A.G., Zacharis A., Keskinidou C., Jahaj E., Pratikaki M., Gallos P., Dimopoulou I., Kotanidou A., Orfanos S.E. Soluble angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) Is upregulated and soluble endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is downregulated in COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(7):695. doi: 10.3390/ph14070695

68. Pincemail J., Cavalier E., Charlier C., Cheramy–Bien J., Brevers E., Courtois A., Fadeur M., Meziane S., Le Goff C., Misset B., … Rousseau A.F. Oxidative stress status in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study. *Antioxidants.* 2021;10(2):257. doi: 10.3390/antiox10020257

69. Zhang J., Rao X., Li Y., Zhu Y., Liu F., Guo G., Luo G., Meng Z., De Backer D., Xiang H., Peng Z.Y. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Res. Sq.* 2020;100:e25876. doi: 10.21203/rs.3.rs-52778/v1+

70. Mehri F., Rahbar A.H., Ghane E.T., Souri B., Esfahani M. Changes in oxidative markers in COVID-19 patients. *Arch. Med. Res.* 2021;52(8):843–849. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.06.004

71. Saleh M.G., Chang L., Liang H., Ryan M.C., Cunningham E., Garner J., Wilson E., Levine A.R., Kottilil S., Ernst T. Ongoing oxidative stress in individuals with post-acute sequelae of COVID-19. *NeuroImmune Pharm. Ther.* 2022;2(2):89–94. doi: 10.1515/nipt-2022-0006

72. Muhammad Y., Kani Y.A., Iliya S., Muhammad J.B., Binji A., El-Fulaty Ahmad A., Kabir M.B., Umar Bindawa K., Ahmed A. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: a cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE Open Med.* 2021;9:2050312121991246. doi: 10.1177/2050312121991246

73. Khan N., Singla M., Samal S., Lodha R., Medigeshi G.R. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress leads to an increase in labile zinc pools in lung epithelial cells. *mSphere.* 2020;5:e00447–e004420. doi: 10.1128/mSphere.00447-20

74. Ao G., Li J., Yuan Y., Wang Y., Nasr B., Bao M., Gao M., Qi X. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Clin. Pract.* 2022;37(2):274–281. doi: 10.1002/ncp.10832

75. Kow C.S., Hasan S.S., Ramachandram D.S. The effect of vitamin C on the risk of mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology.* 2023;31(6):3357–3362. doi: 10.1007/s10787-023-01200-5

76. Atefi N., Goodarzi A., Riahi T., Khodabandehloo N., Talebi Taher M., Najar Nobari N., Seirafianpour F., Mahdi Z., Baghestani A., Valizadeh R. Evaluation of the efficacy and safety of oral N-acetylcysteine in patients with COVID-19 receiving the routine antiviral and hydroxychloroquine protocol: A randomized controlled clinical trial. *Immun. Inflamm. Dis.* 2023;11(11):e1083. doi: 10.1002/iid3.1083

77. Paraskevas T., Kantanis A., Karalis I., Michailides C., Karamouzos V., Koniari I., Pierrakos C., Velissaris D. N-acetylcysteine efficacy in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Rom. J. Intern. Med.* 2023;61(1):41–52. doi: 10.2478/rjim-2023-0001

78. Afaghi S., Moghimi N., Malekpour Alamdari N., Rahimi F.S., Irilouzadian R., Esmaeili Tarki F., Moghimi M., Besharat S., Salehi Omran H., Karimi A. N-acetylcysteine as adjuvant therapy for hospitalized COVID-19 patients: A single-center prospective cohort study. *Caspian J. Intern. Med.* 2023;14(3):543–552. doi: 10.22088/cjim.14.3.553

79. Pilia E., Alborino E., Covello R.D. Does melatonin reduce mortality in COVID-19? *Ann. Med. Surg. (Lond.).* 2022:78:103817. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103817

80. Huang P.Y., Wu J.Y., Liu T.H., Tsai Y.W., Chen P.T., Liao C.T., Toh H.S. The clinical efficacy of melatonin in the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of ran-

Сведения об авторе:

Быков Юрий Витальевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubykov@gmail.com

Information about the author:

Yuri V. Bykov, candidate of medicine sciences, ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubykov@gmail.com

Поступила в редакцию 22.05.2025
После доработки 24.07.2025
После повторной доработки 23.09.2025
Принята к публикации 30.09.2025

Received 22.05.2025
Revision received 24.07.2025
Second revision received 23.09.2025
Accepted 30.09.2025

УДК 616.43-008.6-614.31 DOI: 10.18699/SSMJ20250605
Front. Med. (Lausanne). 2023;10:1171294. doi: 10.3389/fmed.2023.1171294
Обзор литературы / Review article

Оценка патогенетических механизмов и влияния пародонтальной терапии на компенсацию сахарного диабета

Е.Ф. Гайсина, Я.А. Пржевальский

Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
6200280, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Резюме

В статье представлен обзор современной литературы, посвященной изучению взаимосвязи патогенетических механизмов сахарного диабета и хронического генерализованного пародонтита, а также влиянию пародонтальной терапии на показатели гликемического контроля у пациентов с обоими заболеваниями. Особое внимание уделено ключевым аспектам патогенеза воспалительных заболеваний пародонта и их взаимосвязи с метаболическими нарушениями при сахарном диабете. Установлено, что хроническое воспаление пародонта способствует усилению инсулинорезистентности и ухудшению контроля уровня глюкозы в крови, в то время как гипергликемия, в свою очередь, усугубляет течение пародонтита, создавая порочный круг. В работе рассмотрены основные механизмы этого взаимодействия, включая роль микроангиопатий, окислительного стресса и накопления конечных продуктов гликирования в тканях, а также различные методики пародонтальной терапии, основой для которых является шлифование и полирование корней с применением и без использования антимикробных лекарственных препаратов. Проведена оценка их эффективности в отношении улучшения гликемического контроля, в частности, снижения уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом. Показано, что комплексное пародонтальное лечение способствует не только улучшению состояния тканей пародонта, но и положительно влияет на углеводный обмен. Результаты исследования подчеркивают необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов с сахарным диабетом и хроническим генерализованным пародонтитом, включающего совместные усилия эндокринологов и стоматологов. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке более эффективных стратегий лечения и профилактики обоих заболеваний.

Ключевые слова: скейлинг и кюретаж (scaling and root planing), пародонтит, сахарный диабет, пародонтальная терапия, гликированный гемоглобин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Пржевальский Я.А., e-mail: przhewalskii@gmail.com
Для цитирования. Гайсина Е.Ф., Пржевальский Я.А. Оценка патогенетических механизмов и влияния пародонтальной терапии на компенсацию сахарного диабета. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):52–59. doi: 10.18699/SSMJ20250605

Assessment of pathogenetic mechanisms and the effect of periodontal therapy on the compensation of diabetes mellitus

E.F. Gaisina, Ya.A. Przhevalskii

Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
620028, Yekaterinburg, Repina st., 3

Abstract

The article provides a review of the modern literature devoted to the study of the relationship between the pathogenetic mechanisms of diabetes mellitus and chronic generalized periodontitis, as well as the effect of periodontal therapy on glycemic control in patients with both diseases. Special attention is paid to key aspects of the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases and their relationship with metabolic disorders in diabetes mellitus. It has been established that chronic periodontal inflammation contributes to increased insulin resistance and impaired blood glucose control, while hyperglycemia, in turn, exacerbates the course of periodontitis, creating a vicious circle. The

paper considers the main mechanisms of this interaction, including the role of microangiopathies, oxidative stress, and accumulation of glycation end products in tissues, as well as various methods of periodontal therapy, which are based on scaling and root planing with and without the use of antimicrobial medications. Their effectiveness in improving glycemic control, in particular, reducing the level of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus, has been evaluated. It has been shown that complex periodontal treatment contributes not only to improving the condition of periodontal tissues, but also has a positive effect on carbohydrate metabolism. The results of the study emphasize the need for an interdisciplinary approach to the management of patients with diabetes mellitus and chronic generalized periodontitis, including joint efforts by endocrinologists and dentists. Further research in this area may contribute to the development of more effective strategies for the treatment and prevention of both diseases.

Key words: scaling and root planing, periodontitis, diabetes mellitus, periodontal therapy, glycated hemoglobin.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Przhevalskii Ya.A., e-mail: przhewalskii@gmail.com
Citation. Gaisina E.F., Przhevalskii Ya.A. Assessment of pathogenetic mechanisms and the effect of periodontal therapy on the compensation of diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):52–59. [In Russian]. doi:10.18699/SSMJ20250605

Введение

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих факторов [1]. По данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в возрасте 20–79 лет в мире на конец 2021 г. превысила 537 млн. По прогнозу, к 2030 г. количество пациентов с СД будет составлять более 643 млн человек, к 2045 г. – 783 млн [1–3]. СД включен ВОЗ в перечень основных неинфекционных заболеваний наравне с сердечно-сосудистыми, онкологическими и хроническими респираторными. Эта группа заболеваний требует наибольшего внимания, так как лидируют среди основных причин смертности и инвалидности в большинстве стран мира [4].

В соответствии с классификацией, принятой комитетом экспертов ВОЗ по СД в 1999 г., заболевание может проявляется в двух формах: 1-го (СД1) и 2-го (СД2) типа. Преобладающей формой является СД2, который составляет 90 % всех случаев во всем мире. В Российской Федерации, согласно данным Федерального регистра, численность пациентов с СД2 на 01.01.2022 составляла 4,5 млн [1]. При СД2 нарушается углеводный обмен преимущественно из-за инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности или нарушения секреции инсулина, с инсулинорезистентностью или без нее [1, 2]. СД2 влияет на развитие хронического генерализованного пародонтита (ХГП). Основным звеном патогенеза является повышенная гликемия, в результате которой возникает окислительный стресс костной ткани и пародонта. Нарушается перфузия слюнных желез и десен, выявляется персистенция микроорганизмов в зубодесневой борозде. Эти процессы в полости рта относятся к проявлениям метаболического синдрома, связанного с СД. В литературе намного реже рассматривается вопрос влияния воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) на течение СД2. Выделяют следующие процессы, которые играют важную роль в патогенезе обеих патологий и доказывают воздействие ХГП на СД2: деструкция костной и пародонтальной ткани, регулярное выделение медиаторов воспаления, снижение выделения лептина и адипоцитокинов, нарушение утилизации глюкозы и накопление недоокисленных продуктов в тканях [5–7].

Патологии имеют общие механизмы патогенеза, следовательно, можно предположить, что проведение пародонтальной терапии (ПТ) может оказать компенсаторное воздействие на течение СД2. Для того чтобы оценить влияние терапии на уровень гликемии, необходимо найти показатель, который будет достоверно отражать изменения уровня глюкозы в периферической крови. Гликированный гемоглобин (HbA1c) подходит для этого, так как отражает выраженность гликемии за последние 120 дней перед диагностикой. Кроме того, этот показатель не зависит от ежедневных и часовых колебаний содержания глюкозы, физических нагрузок и приема пищи непосредственно перед взятием образца крови, что позволяет наиболее точно отследить изменения гликемии в необходимом временном промежутке [1].

Таким образом, актуально исследование взаимосвязи патогенеза СД2 и воспалительных заболеваний пародонта, влияния консервативной ПТ на лабораторный контроль уровня HbA1c. Цель исследования – проанализировать научные

публикации о патогенетических механизмах и влиянии ПТ на компенсацию СД.

Материал и методы

Проведен систематический анализ современной научной литературы. Отобран 31 источник, опубликованный за период с 2014 по 2024 г. Использовались базы данных PubMed, eLIBRARY.RU, Medscape, National Library of Medicine. Критерии включения: рандомизированные контролируемые исследования; систематические обзоры и метаанализы; публикации на русском и английском языках с полным текстом в открытом доступе; исследования на взрослой популяции (≥18 лет). Критерии исключения: отчеты об отдельных клинических случаях, нерандомизированные исследования, статьи с недоступным полным текстом.

Результаты и их обсуждение

Влияние СД2 на ХГП

У пациентов с СД2 концентрация глюкозы в периферической крови перманентно увеличена; соответственно, превышен уровень глюкозы, необходимый для жизнедеятельности клетки. Продукты окисления глюкозы не успевают утилизироваться клеткой, что способствует развитию окислительного стресса. Основное значение в формировании окислительного стресса играет патологическое накопление конечных продуктов гликирования (КПГ), которые влияют на структурные свойства тканей и обменные внутриклеточные процессы. Они внедряются в костную ткань и образуют поперечные сшивки с коллагеном, что отрицательно влияет на строение органической матрицы костной ткани [8]. Кроме того, КПГ угнетают минерализацию предшественников остеобластов и остеобластную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, так как ингибируются процессы, связанные с продукцией матрикса, в состав которого входят такие белки, как коллаген I типа, остеопонтин, остеонектин и остеокальцин [9–11]. Таким образом, накопление КПГ снижает структурные свойства остеоида и нарушает баланс в цикле ремоделирования костной ткани – смещает его в сторону деструкции. Оба этих процесса совместно ведут к ускоренной резорбции альвеолярной кости.

КПГ накапливаются не только в костной ткани, но и в пародонте. Они включаются в структуру коллагена, ухудшают его структурные свойства и нарушают микроархитектонику мягких тканей, что совместно с процессом резорбции альвеолярного отростка ослабляет зубодесневое прикрепление. Клинически эти процессы проявляются формированием глубоких пародонтальных карманов, повышенной подвижностью зубов и появлением кровоточивости десен [12]. Кроме того, нарушается антиоксидантная защита – снижается активность ее ключевых ферментов, каталазы и супероксиддисмутазы, что повышает риск присоединения инфекции [13].

Изменение микробиома полости рта способствует гликозилированию белков и развитию деструктивных процессов в тканях. Это отрицательно сказывается на хемотаксисе нейтрофилов и фагоцитов, за счет чего обеспечивается дополнительная персистенция микроорганизмов. Из-за гликозилирования белков слюны повышается концентрация медиаторов воспаления в полости рта. В свою очередь уровни противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у пациентов с ХГП снижены, что существенно осложняет течение воспалительных заболеваний [12–16].

Таким образом, повышение концентрации глюкозы в периферической крови у пациентов с СД 2 способствует развитию воспалительных заболеваний пародонта.

Влияние ХГП на СД2

Влияние воспалительных заболеваний пародонта на патогенез СД2 менее изучено и является перспективным направлением для исследований. Ряд ученых указывают на взаимосвязь в патогенезе патологий. Во-первых, ХГП обеспечивает регулярное выделение медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 и простагландина Е2. Это связано преимущественно с деструкцией коллагена костной ткани и пародонта, патологическим обсеменением зубодесневой борозды бактериями. Истонченная из-за микроангиопатий базальная мембрана сосудов позволяет большому количеству медиаторов воспаления попасть в общий кровоток. Они способствуют формированию инсулинорезистентности, так как блокируют активацию инсулиновых сигнальных рецепторов в инсулинозависимых тканях, усугубляя течение СД [17–19].

Во-вторых, в тканях пародонта вырабатываются адипокины, одним из основных из них является адипонектин. Он обладает гипогликемическим эффектом, так как снижает активность ферментов глюконеогенеза печени, способствует транспорту глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым препятствует развитию СД2. С прогрессированием пародонтита нарушается синтез адипокинов в пародонте, что приводит к развитию инсулинорезистентности и в дальнейшем – метаболического синдрома и СД2 [12, 20]. В-третьих, при СД2 существенно уменьшается утилизация глюкозы клетками

инсулинозависимых тканей. Соответственно, КПГ, попадающие в общий кровоток при ХГП, увеличивают пул недоокисленных продуктов и усиливают окислительный стресс. Это изменяет клеточный и тканевой метаболизм, что может стимулировать инсулинорезистентность [21]. Таким образом, анализ литературы свидетельствует о патогенетической взаимосвязи ХГП и СД2.

Оценка влияния ПТ на гликемический контроль СД 2

Оценивать эффективность различных методик ПТ у пациентов с СД2 корректно исходя из изменения содержания HbA1c, так как этот показатель отражает средний уровень гликемии за последние 2–3 месяца перед диагностикой. HbA1c – это модифицированный белок эритроцитов, изменивший свою химическую структуру и образовавший прочную связь с глюкозой, из-за чего не выполняет свою основную функцию – транспорт газов [22]. Согласно данным ВОЗ, референтный уровень HbA1c у соматически здорового человека не превышают 6 % (42 ммоль/моль) от количества всего гемоглобина. В качестве диагностического критерия СД используется концентрация HbA1c ≥6,5 % (48 ммоль/моль) [1].

Содержание HbA1c зависит от жизненного цикла эритроцитов, средняя продолжительность которого составляет 2–3 месяца. Если гемоглобин образовал связь с глюкозой однажды, он формирует комплекс, который сохраняется в течение всего жизненного цикла эритроцита, и, соответственно, снижение его концентрации возможно только при следующих условиях: если большинство эритроцитов, имеющих в своем составе HbA1c, лизировались, и если гемоглобин новых красных кровяных телец не образовал связей с глюкозой, так как было снижено его содержание в крови, и меньше молекул глюкозы смогли связаться с гемоглобином. Кроме того, важно понимать, что уровень HbA1c не зависит от ежедневных и часовых колебаний концентрации глюкозы, физических нагрузок и приема пищи непосредственно перед взятием образца крови. Это позволяет оценить средний уровень глюкозы в крови за последние 2–3 месяца и дает возможность дифференцировать пациентов с ранее недиагностированным СД2 от лиц с транзиторной гипергликемией различной этиологии и отрицательным диабетическим статусом [23].

ПТ является необходимым этапом лечения пациентов с СД2, так как патогенез воспалительных заболеваний пародонта взаимосвязан с патогенезом СД2. Наибольшее распространение получила нехирургическая ПТ, основой которой является скейлинг и кюретаж (scaling and root planing, SRP). Она включает в себя удаление мягкого налета, снятие над- и поддесневых минерализованных отложений, механическую обработку корней и сглаживание их поверхности. Положительный эффект достигается за счет разрушения биопленок, содержащих конгломераты патогенных микроорганизмов [24–28].

При анализе литературы основное внимание было уделено нехирургическим методам ПТ: в качестве консервативной монотерапии SRP и ее комбинации с противомикробными препаратами – SRPa. Данный выбор обусловлен несколькими факторами. Во-первых, SRP является базовым, наиболее широко изученным методом лечения ХГП, что отражено в национальных и международных клинических рекомендациях [29, 30]. Во-вторых, целью данного обзора была оценка влияния ПТ с учетом концентрации HbA1c на компенсацию СД2. На текущий момент наибольшее количество рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов посвящено изучению эффективности SRP и SRPa, что позволяет проводить сопоставимый анализ результатов. Другие методы, такие как лазерная терапия, фотодинамическая терапия и т.д., изучены в меньшей степени в контексте их влияния на гликемический контроль у пациентов с СД2 и представлены единичными исследованиями, что не позволяет сделать качественные выводы.

Ряд авторов доказывают эффективность SRP в качестве монотерапии. Нехирургическая ПТ уменьшает системное воспаление у людей с СД, так как обеспечивает снижение выработки цитокинов, влияющих как на местные, так и на системные воспалительные процессы [25, 26]. SRP в качестве монотерапии является эффективной методикой, однако согласно последним клиническим рекомендациям Стоматологической ассоциации России, ее следует комбинировать с антисептическими и антибактериальными препаратами для предотвращения повторного обсеменения пародонтальных карманов патогенными микроорганизмами [29].

Использование антисептиков в ПТ снижает риски повторной персистенции зубодесневой борозды. Лучших результатов возможно достичь при использовании антисептиков с пролонгированным действием. В исследовании M. Faramarzi et al. оценивалась эффективность местного применения геля Chlo-Site на основе хлоргексидина в ПТ. Пациенты были случайным образом разделены на две группы: тестовую (SRP в комбинации с Chlo-Site) и контрольную (монотерапия SRP). В тестовой группе после проведения SRP в пародонтальные карманы закладывался гель Chlo-Site, что способствовало пролонгации его антисептического эффекта. Данное исследование показало значительное снижение уровня HbA1c

через 3 и 6 месяцев как при монотерапии, так и при комбинированном методе. В тестовой группе содержание HbA1c уменьшилось с 7,72 ± 0,99 до 6,2 ± 0,97 % через 3 месяца и до 6,06 ± 1,04 % через 6 месяцев (на 1,66 ± 0,72 %, $p < 0,001$). В контрольной группе концентрация HbA1c составляла соответственно 7,32 ± 1,06, 6,53 ± 1,06 и 6,42± 1,02 % (менее выраженное снижение, на 0,9 ± 0,09 %, $p < 0,001$). Авторы публикации отмечают эффективность обеих методик, в результате проведения которых у пациентов с СД2 снизился уровень HbA1c и, следовательно, гликемия [28].

Помимо антисептических препаратов может быть использована антибактериальная терапия SRPa, включающая антибиотики широкого спектра действия. По данным Евразийских методических рекомендаций по применению антимикробных средств в амбулаторной практике, антибиотики можно использовать в ПТ диабетических больных, так как они входят в группу риска [30]. В работе S.Y. Wu et al. в качестве комбинированной ПТ применялись системно ингибиторзащищенные пенициллины амоксициллин с клавулановой кислотой (875 мг + 125 мг) каждые 12 ч в течение 14 дней после проведения SRP. Через 3 месяца после проведения ПТ SRP и SRPa отмечалось уменьшение уровня HbA1c на 0,72 и 0,96 % соответственно. Через 6 месяцев после SRP содержание HbA1c было снижено на 0,29 %, в группе SRPa оно вернулось к исходному значению. Авторы отмечают положительную динамику при применении обеих методик только во временном промежутке до 3 месяцев, дальнейшее наблюдение показало, что дополнительное использование ингибиторзащищенных пенициллинов неоправданно для снижения гликемии [24].

T.S. Miranda et al. сравнили монотерапию SRP (контрольная группа) и SRPa с системным применением комбинации производных нитромидазолов (метронидазол по 400 мг) и аминопенициллинов (амоксициллин по 500 мг) каждые 8 ч в течение 14 дней после SRP (тестовая группа). В тестовой группе уровень HbA1c был снижен с 8,99 ± 1,63 до 8,94 ± 1,71 % через 3 месяца, через 6 месяцев увеличился до 9,07 ± 1,69 %, через год уменьшился до 8,40 ± 1,94 % ($p < 0,05$). В контрольной группе соответствующие значения составили 8,53 ± 1,56, 8,60 ± 2,01, 8,49 ± 2,17 и 8,77 ± 2,93 ($p < 0,05$). Авторы делают вывод о слабовыраженном влиянии SRP и SRPa на уровень HbA1c [31].

Таким образом, при оценке влияния ПТ на гликемический контроль СД2 выявлено, что SRP с местным применением геля, содержащего антисептик хлоргексидин, и монотерапия SRP эффективны при кратности назначения 3 и 6 месяцев по сравнению с системным назначением антибактериальных лекарственных препаратов при лечении ХГП.

Заключение

Поиск научной литературы был ограничен небольшим количеством статей, посвященных связи ХГП с СД2. Большая часть публикаций содержит информацию о влиянии СД2 на течение воспалительных заболеваний пародонта. Установлено, что повышение концентрации глюкозы в периферической крови у пациентов с СД2 способствует развитию следующих патогенетических процессов в полости рта. Накопление КПГ способствует нарушению структуры коллагена костной ткани и пародонта, что приводит к резорбции альвеолярной кости, формированию пародонтальных карманов, ухудшению зубодесневого прикрепления и, как следствие, к патологической подвижности зубов. Ингибирование активности остеобластов и негативное влияние на органическую матрицу костной ткани приводя к ослаблению прочности альвеолярного отростка и его прогрессирующей убыли. Развитие микроангиопатий нарушает перфузию тканей и приводят к структурным и функциональным изменениям в деснах и слюнных железах: кровоточивости десен, увеличению количества патогенной микрофлоры в полости рта. Активное гликозилирование белков слюны и мягких тканей полости рта снижает их защитную функцию, что способствует увеличению количества медиаторов воспаления в тканях пародонта и способствует гиперемии десен. Персистенция микроорганизмов в зубодесневой борозде стимулирует воспалительный процесс.

При ХГП деструктивные изменения коллагена, сосудов, увеличение количества микроорганизмов в зубодесневой борозде способствуют выделению медиаторов воспаления в системный кровоток, в результате чего формируется инсулинорезистентность, этому также способствует окислительный стресс, поддерживаемый выделением КПГ в полости рта. Нарушение синтеза адипокинов пародонта способствует течению СД2. Таким образом, воспалительные заболевания пародонта усугубляют течение СД2. В результате взаимосвязи патогенеза вышеуказанных патологических процессов отмечается положительное влияние ПТ на содержание HbA1c и, как следствие, на компенсацию СД2. Представляется актуальным дальнейшее изучение звеньев патогенеза ХГП и СД2, влияния ПТ на уровень HbA1c как показателя улучшения гликемического контроля.

Список литературы / References

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации: год утверждения 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2

Ministry of Health of the Russian Federation. Type 2 diabetes mellitus in adults: clinical guidelines: year of approval 2022. [In Russian]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Гомова И.С., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сах. диабет.* 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O.Yu., Tokmakova A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Jarek-Martynova I.R., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Gomova I.S., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V.Yu., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Motovilin O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. [In Russian]. doi: 10.14341/DM221S1

3. Magliano D.J., Boyko E.J.; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/

4. Аксенова Е.И., Короткова Е.О., Горбатов С.Ю., Камынина Н.Н. Мониторинг факторов риска неинфекционных заболеваний взрослого населения: международный опыт: обзор. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022. 69 с.

Aksenova E.I., Korotkova E.O., Gorbatov S.Yu., Kamynina N.N. Monitoring of risk factors for adult noncommunicable diseases: international experience: an overview. Moscow, 2022. 69 p. [In Russian].

5. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз и окислительный стресс: патофизиологические механизмы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2023;43(6):6–13. doi: 10.18699/SSMJ20230601

Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis and oxidative stress: pathophysiological mechanisms. *Sibirskij nauchnyj medtsinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):6–13. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230601

6. Оразов Ы., Комелягина Н.А. Влияние сахарного диабета 2 типа на развитие и течение воспалительных заболеваний пародонта. *Вестн. науки.* 2024;5–1(12):955–959.

Orazov Y., Komelyagina N.A. Impact of type 2 diabetes mellitus on development and course of inflammatory periodontal diseases. *Vestnik nauki = Bulletin of Science*. 2024;5–1(12):955–959. [In Russian].

7. Иорданишвили А.К., Зуйкова М.А., Удальцова Н.А., Хромова Е.А., Присяжнюк О.В. Особенности индивидуальной гигиены полости рта в поддержании стоматологического здоровья при гингивите у лиц с сахарным диабетом 2-го типа. *Рос. стоматол.* 2019;12(1):9–13. doi: 10.17116/rosstomat2019120119

Iordanishvili A.K., Zuykova M.A., Udaltsova N.A., Khromova E.A., Prisyazhnyuk O.V. Features personal oral hygiene in supporting dental health gingivitis in persons with type 2 diabetes. *Rossiyskaya stomatologiya = Russian Journal of Stomatology*. 2019;12(1):9–13. [In Russian]. doi: 10.17116/rosstomat2019120119

8. Нуруллина Г.М., Ахмадуллина Г.И. Особенности костного метаболизма при сахарном диабете. *Остеопороз и остеопатии*. 2017;20(3):82–89. doi: 10.14341/osteo2017382-89

Nurullina G.M., Akhmadullina G.I. Features of bone metabolism in diabetes mellitus. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2017;20(3):82–89. [In Russian]. doi: 10.14341/osteo2017382-89

9. Hygum K., Starup-Linde J., Langdahl B.L. Diabetes and bone. *Osteoporos. Sarcopenia.* 2019;5(2):29–37. doi: 10.1016/j.afos.2019.05.001

10. Sundaram S.G., Ramakrishnan T., Krishnan S.G., Narayan K.V., Shankar S., Kanimozhi G. Effect of non-surgical periodontal therapy on systemic inflammatory markers, glycemic status and levels of proteinuria in type 2 diabetic and non-diabetic patients with chronic periodontitis. *Cureus*. 2023;15(9):e44757. doi: 10.7759/cureus.44757

11. Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Енике-ев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция. *Фундам. исслед.* 2014;(7–4):836–842.

Kamilov F.Kh., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular and molecular mechanisms remodelling of bone tissue and regulation. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research.* 2014;(7–4):836–842. [In Russian].

12. Копецкий И.С., Побожьева Л.В., Шевелюк Ю.В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний. *Лечеб. дело.* 2019;(2):7–12. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12106

Kopetskiy I.S., Pobozhieva L.V., Shevelyuk Yu.V. Correlation between periodontitis and systemic diseas-

es. *Lechebnoye delo = Medical Care.* 2019;(2):7–12. [In Russian]. doi: 10.24411/2071-5315-2019-12106

13. Хайдар Д.А., Захватов А.Н., Тарасова Т.В. Мосина Л.М., Бойнова И.В., Тюрина Е.П., Коровякова Э.А., Пашин С.С. Активность системы антиоксидантной защиты при пародонтите. *Междунар. научно-исслед. ж.* 2022;(3–1):154–157. doi: 10.23670/IRJ.2022.117.3.028

Khaydar D.A., Zakhvatov A.N., Tarasova T.V., Mosina L.M., Boynova I.V., Tyurina E.P., Korovyakova E.A., Pashin S.S. On the activity of the antioxidant defense system in periodontitis. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2022;(3–1):154–157. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2022.117.3.028

14. Zhao M., Xie Y., Gao W., Li C., Ye Q., Li Y. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis-novel insight into the molecular mechanisms. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023;14:1192625. doi: 10.3389/fendo.2023.1192625

15. Zhang Y., Tang P., Yang Q., Li C., Li L., Han M. Efficacy of scaling and root planing with and without adjunct Nd:YAG laser therapy on glucose control and periodontal microecological imbalance in periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Clin. Oral Investig.* 2024;28(2):143. doi: 10.1007/s00784-024-05510-y

16. Wei X., Zhang X., Chen R., Li Y., Yang Y., Deng K., Cai Z., Lai H., Shi J. Impact of periodontitis on type 2 diabetes: a bioinformatic analysis. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):635. doi: 10.1186/s12903-024-04408-1

17. Щербаков В.И., Скосырева Г.А., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Цитокины и регуляция метаболизма глюкозы и липидов при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2022;19(3):317–323. doi: 10.14341/omet12863

Shcherbakov V.I., Skosyreva G.A., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O. Cytokines and regulation of glucose and lipid metabolism in the obesity. *Ozhireniye i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):317–323. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12863

18. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Пробл. эндокринол.* 2022;68(1):73–80. doi: 10.14341/probl12805

Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problemy endocrinologii = Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. [In Russian]. doi: 10.14341/probl12805

19. Юдаева А.Д., Стафеев Ю.С., Мичурина С.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях. *Сах. диабет.* 2023;26(1):75–81. doi: 10.14341/DM12981

Yudaeva A.D., Stafeev Yu.S., Michurina S.S., Menshikov M.Yu., Shestakova M.V., Parfyonova E.V. The interactions between inflammation and insulin resistance: molecular mechanisms in insulin-producing and insulin-dependent tissues. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):75–81. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12981

20. Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенский А.Н. Роль адипонектина и лептина в развитии метаболического синдрома и связанных с ним ожирением и сахарным диабетом II типа. *Вестн. мед. ин-та «РЕАВИЗ».* 2022;(1):29–37. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3

Shevchenko E.A., Potemina T.E., Uspensky A.N. Role of adiponektin and leptin in the development of metabolic syndrome and related obesity and type II diabetes mellitus. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye = Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»: Rehabilitation, Physician and Health*. 2022;(1):29–37. [In Russian]. doi: 10.20340/vmi-rvz.2022.1.CLIN.3

21. Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Гвозденко Т.А., Кантур Т.А. Метаболический синдром. Актуальные вопросы диагностики, патогенеза и восстановительного лечения: монография. Владивосток: Изд-во Дальневост. федерал. ун-та, 2018. 212 с. doi: 10.24866/7444-4364-1

Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Gvozdenko T.A., Kantur T.A. Metabolic syndrome. Current issues of diagnosis, pathogenesis and rehabilitation treatment: monograph. Vladivostok, 2018. 212 p. [In Russian]. doi: 10.24866/7444-4364-1

22. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S15–S33. doi: 10.2337/dc21-S002

23. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Никонова Т.В., Суркова Е.В., Кононенко И.В., Егорова Д.Н., Ибрагимова Л.И., Шестакова Е.А., Клефортова И.И., Скляник И.А., Ярек-Мартынова И.Я., Северина А.С., Мартынов С.А., Викулова О.К., Калашников В.Ю., Бондаренко И.З., Гомова И.С., Старостина Е.Г., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бардымова Т.П., Бондарь И.А., Валеева Ф.В., Демидова Т.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Руяткина Л.А., Суплотова Л.А., Ушакова О.В., Халимов Ю.Ш. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сах. диабет.* 2020;23(S2):4–102. doi: 10.14341/DM12507

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., Tokmakova A.Yu., Nikonova T.V., Surkova E.V., Kononenko I.V., Egorova D.N., Ibragimova L.I., Shestakova E.A., Klefortova I.I., Sklyanik I.A., Yarek-

Martynova I Ya., Severina A.S., Martynov S.A., Vikulova O.K., Kalashnikov V.Y., Bondarenko I.Z., Gomova I.S., Starostina E.G., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Bardymova T.P., Bondar I.A., Valeeva F.V., Demidova T.Y., Mkrtumyan A.M., Petunina N.A., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Ushakova O.V., Khalimov Yu.Sh. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(S2):4–102. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12507

24. Wu S.Y., Wu C.Y., Lin L.Y., Chen Y.H., Huang H.Y., Lai Y.L., Lee S.Y. Systemic antibiotics adjuvants to scaling and root planing in type 2 diabetic and periodontitis individuals: Systematic review with network meta-analysis. *Jpn. Dent. Sci. Rev*. 2023;59:167–178. doi: 10.1016/j.jdsr.2023.06.001

25. Artese H.P., Foz A.M., Rabelo Mde S., Gomes G.H., Orlandi M., Suvan J., D'Aiuto F., Romito G.A. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0128344. doi: 10.1371/journal.pone.0128344

26. Vinel A., Al Halabi A., Roumi S., Le Neindre H., Millavet P., Simon M., Cuny C., Barthet J.S., Barthet P., Laurencin-Dalicieux S. Non-surgical periodontal treatment: SRP and innovative therapeutic approaches. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2022;1373:303–327. doi: 10.1007/978-3-030-96881-6_16

27. Tsobgny-Tsague N.F., Lontchi-Yimagou E., Nana A.R.N., Tankeu A.T., Katte J.C., Dehayem M.Y., Bengondo C.M., Sobngwi E. Effects of nonsurgical periodontal treatment on glycated haemoglobin on type 2 diabetes patients (PARODIA 1 study): a randomized controlled trial in a sub-Saharan Africa population. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):28. doi: 10.1186/s12903-018-0479-5

28. Faramarzi M., Shirmohammadi A., Chitsazi M., Shamami M.S., Ghanitab S. The clinical and metabolic effects of subgingival application of xanthan-based chlorhexidine gel in Type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Dent. Res. J. (Isfahan)*. 2017;14(5):299–305. doi: 10.4103/1735-3327.215961

29. Хронический пародонтит: клинические рекомендации: утверждены Постановлением № 1 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 20 декабря 2024 года и находятся в процессе утверждения Министерством здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: https://e-stomatology.ru/director/protokols/

Chronic periodontitis: Clinical recommendations: approved by Resolution No. 1 of the Council of the Association of Public Associations "Dental Association of Russia" dated December 20, 2024 and are in the process of approval by the Ministry of Health of the Russian Federation. [In Russian]. Available at: https://e-stomatology.ru/director/protokols/

30. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Ред. С.В. Яковлев, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальский, Т.В. Спичак. М.: МедКом-Про, 2022. 203 с.

Strategy and tactics of rational use of antimicrobials in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines. Eds. S.V. Yakovlev, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skii, T.V. Spichak. Moscow: MedKom-Pro, 2022. 203 p. [In Russian]. https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/antib.pdf

31. Miranda T.S., Feres M., Perez-Chaparro P.J., Faveri M., Figueiredo L.C., Tamashiro N.S., Bastos M.F., Duarte P.M. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Periodontol.* 2014;41(9):890–899. doi: 10.1111/jcpe.12282

Сведения об авторах:

Гайсина Елена Фахаргалеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1223-5790, e-mail: egaisina68@mail.ru
Пржевальский Ярослав Арсеньевич, ORCID: 0009-0000-4199-9285**,** e-mail: przhewalskii@gmail.com

Information about the authors:

Elena F. Gaisina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1223-5790, e-mail: egaisina68@mail.ru
Yaroslaw A. Przhevalskii, ORCID: 0009-0000-4199-9285**,** e-mail: przhewalskii@gmail.com

Поступила в редакцию 10.07.2025
После доработки 06.11.2025
Принята к публикации 19.11.2025

Received 10.07.2025
Revision received 06.11.2025
Accepted 19.11.2025

УДК 616.716.8-089.819-77:001.895 DOI: 10.18699/SSMJ20250606
Обзор литературы / Review article

Современные материалы и сплавы для восстановления костных дефектов челюстно-лицевой области: от традиционных решений к инновационным технологиям

А.А. Кабанова[1], В.К. Окулич[1], В.Н. Шут[2], С.А. Кабанова[1]

[1] Витебский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, ул. Фрунзе, 27

[2] Витебский государственный технологический университет
Республика Беларусь, 210038, г. Витебск, Московский пр., 72

Резюме

Цель данной обзорной статьи – систематизировать современные данные о материалах и сплавах, применяемых для восстановления костных дефектов челюстно-лицевой области, оценить их преимущества, ограничения и перспективы внедрения в клиническую практику. Титан продолжает оставаться «золотым стандартом» в области медицинских имплантатов благодаря своей высокой прочности, биосовместимости и долговечности. Однако современные тенденции в медицине и материаловедении указывают на растущий интерес к биорезорбируемым материалам и 3D-технологиям, которые открывают новые горизонты для создания более совершенных и функциональных имплантатов. Эти инновационные подходы позволяют не только улучшить интеграцию имплантатов с тканями организма, но и минимизировать риски долгосрочных осложнений, таких как стресс-экранирование кости или необходимость повторных операций для удаления имплантата. Одним из наиболее важных аспектов современной имплантологии является необходимость персонализированного подхода к каждому пациенту. Это включает учет не только анатомических особенностей, но и индивидуальных биологических и физиологических параметров. Междисциплинарные исследования, объединяющие усилия хирургов, материаловедов, биоинженеров и биологов, становятся ключевым фактором успеха в разработке новых материалов и технологий, которые открывают огромные возможности для улучшения качества жизни пациентов. Однако для реализации этого потенциала необходимо продолжать активные исследования, укреплять междисциплинарное сотрудничество и уделять внимание не только техническим, но и этическим, а также экономическим аспектам разработки и внедрения инноваций.

Ключевые слова: материалы, сплавы, костные дефекты, челюстно-лицевая область.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Кабанова А.А., e-mail: arinakabanova@mail.ru
Для цитирования. Кабанова А.А., Окулич В.К., Шут В.Н., Кабанова С.А. Современные материалы и сплавы для восстановления костных дефектов челюстно-лицевой области: от традиционных решений к инновационным технологиям. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):60–68. doi: 10.18699/SSMJ20250606

Modern materials and alloys for bone defect reconstruction in the maxillofacial area: from traditional solutions to innovative technologies

A.A. Kabanova[1], V.K. Okulich[1], V.N. Shut[2], S.A. Kabanova[1]

[1] Vitebsk State Medical University
Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze st., 27

[2] Vitebsk State Technological University
Republic of Belarus, 210038, Vitebsk, Moskovsky ave., 72

Abstract

The aim of this review article is to systematize current data on materials and alloys used for the restoration of bone defects in the maxillofacial region, evaluate their advantages and limitations, and assess their prospects for clinical application. Titanium remains the "gold standard" in medical implants due to its high strength, biocompatibility, and durability. However, modern trends in medicine and materials science indicate a growing interest in bioresorbable materials and 3D technologies, which open new horizons for the development of more advanced and functional implants. These innovative approaches not only enhance implant integration with biological tissues but also minimize the risks of long-term complications, such as bone stress shielding or the need for secondary surgeries to remove the implant. One of the most crucial aspects of modern implantology is the necessity for a personalized approach to each patient. This includes considering not only anatomical features but also individual biological and physiological parameters. Interdisciplinary research that brings together the expertise of surgeons, material scientists, bioengineers, and biologists plays a key role in the successful development of new materials and technologies, which present immense opportunities for improving patients' quality of life. However, to fully realize this potential, continued active research, strengthened interdisciplinary collaboration, and attention not only to technical aspects but also to ethical and economic considerations in the development and implementation of innovations are essential.

Key words: materials, alloys, bone defects, maxillofacial area.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Kabanova A.A., e-mail: arinakabanova@mail.ru
Citation. Kabanova A.A., Okulich V.K., Shut V.N., Kabanova S.A. Modern materials and alloys for bone defect reconstruction in the maxillofacial area: from traditional solutions to innovative technologies. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):60–68. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250606

Введение

Челюстно-лицевая область играет критическую роль в обеспечении жизненно важных функций, включая жевание, речь и дыхание, а также в формировании эстетического облика человека. Однако травмы, врожденные аномалии, новообразования, операции и атрофия костной ткани, вызванная потерей зубов и возрастными изменениями, часто приводят к значительным костным дефектам, требующим хирургической реконструкции. По данным ВОЗ, около 20 % пациентов с челюстно-лицевыми травмами нуждаются в сложных восстановительных операциях, что подчеркивает медицинскую и социальную значимость разработки эффективных материалов для костной пластики [1].

Цель данной обзорной статьи – систематизировать современные данные о материалах и сплавах, применяемых для восстановления костных дефектов челюстно-лицевой области, оценить их преимущества, ограничения и перспективы внедрения в клиническую практику.

Титан и его сплавы, в частности Ti-6Al-4V (титан, 6 % – алюминий, 4 % – ванадий), а также керамические материалы долгое время оставались основой реконструктивной хирургии челюстно-лицевой области. Их применение обусловлено уникальным сочетанием физико-химических свойств, которые, однако, имеют как преимущества, так и ограничения. Эволюция этих материалов направлена на преодоление недостатков и адаптацию к современным требованиям медицины.

Основные требования к материалам для костной реконструкции

Костная реконструкция челюстно-лицевой области представляет собой сложную задачу, требующую использования материалов, которые не только замещают утраченные структуры, но и интегрируются с живыми тканями, обеспечивая функциональность и эстетику. Успех таких вмешательств зависит от соблюдения ряда требований, включая биосовместимость, механическую совместимость, остеоинтеграцию, коррозионную устойчивость и эстетико-функциональное восстановление.

Биосовместимость материала определяется его способностью взаимодействовать с организмом, не провоцируя иммунного ответа, токсических реакций или хронического воспаления. Это фундаментальное требование, так как даже незначительная реакция отторжения может привести к периимплантиту, резорбции кости и необходимости удаления имплантата. Например, титан и его сплавы (Ti-6Al-4V) долгое время считались эталоном биосовместимости благодаря образованию инертного оксидного слоя (TiO_2), который предотвращает высвобождение ионов металла в окружающие ткани. Однако исследования по-

следних лет выявили, что у 2–4 % пациентов наблюдается гиперчувствительность к титану, проявляющаяся хроническим воспалением, болью и образованием грануляционной ткани вокруг имплантата [1]. Для решения этой проблемы разрабатываются материалы с контролируемым высвобождением противовоспалительных агентов. Например, полимерные матрицы на основе полилактида, импрегнированные дексаметазоном, демонстрируют способность подавлять активность макрофагов и снижать риск фиброза [2]. В экспериментах на животных моделях такие материалы уменьшали экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α) на 40–60 % по сравнению с традиционными титановыми имплантатами [3]. Другой подход – использование биокерамических покрытий из гидроксиапатита, которые маскируют поверхность магниевых сплавов, снижая их взаимодействие с иммунными клетками [4].

Механическая совместимость материала с костной тканью – ключевой фактор предотвращения стресс-экранирования. Это явление возникает, когда модуль упругости имплантата значительно превышает таковой у кости (10–30 ГПа), что приводит к перераспределению нагрузки и атрофии окружающей кости. Традиционные титановые сплавы (Ti-6Al-4V), обладающие модулем упругости 110 ГПа, демонстрируют высокий риск стресс-экранирования, особенно в зонах динамической нагрузки, таких как альвеолярный отросток. Перспективной альтернативой являются магниевые сплавы (Mg-Zn, Mg-Ca). По модулю упругости (45 ГПа) они близки к костной ткани, что снижает риск резорбции. Однако быстрая деградация магния в физиологической среде требует модификаций, таких как легирование цинком или нанесение защитных покрытий. Аддитивные технологии (селективное лазерное плавление, SLM) позволяют создавать имплантаты с пористостью 60–80 %, что снижает модуль упругости до 15–25 ГПа. Такие конструкции обеспечивают не только механическую совместимость, но и условия для васкуляризации и миграции остеобластов [5]. Жесткость композитов полиэфирэфиркетона (PEKK) с углеродным волокном варьирует от 3 до 18 ГПа в зависимости от концентрации наполнителя, что делает их универсальными для реконструкции различных анатомических зон.

Остеоинтеграция – процесс прямого структурного и функционального соединения между имплантатом и костью – определяет долгосрочную стабильность конструкции. Ключевым фактором является микропористая поверхность, которая увеличивает площадь контакта с костной тканью. Например, пескоструйная обработка титана частицами оксида алюминия создает шероховатость (Ra = 2–5 мкм), повышающую адгезию остеобластов на 30–40 % [6]. Благодаря высокой электропроводности, графеновые покрытия стимулируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты. Исследования *in vitro* показали, что графен повышает экспрессию остеогенных маркеров (RUNX2, ALP) в 2–3 раза [7]. Гидроксиапатит является основным минеральным компонентом костной ткани, что обеспечивает его остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства. При контакте с костью гидроксиапатит стимулирует адсорбцию остеогенных белков (остеокальцин, остеопонтин) и миграцию остеобластов, ускоряя формирование новой костной ткани. Сочетание гидроксиапатита с коллагеном или хитозаном увеличивает эластичность материала, снижая риск растрескивания. Исследования *in vitro* показали, что композиты гидроксиапатита и коллагена обладают прочностью на сжатие до 200 МПа, что сопоставимо с прочностью губчатой кости [8]. Нанесение наногидроксиапатита на титан имитирует естественный состав костного матрикса, ускоряя минерализацию. В экспериментах *in vivo* такие покрытия увеличивали скорость остеогенеза на 50 % по сравнению с гладким титаном [9]. β-Трикальцийфосфат, в отличие от гидроксиапатита, обладает более высокой скоростью резорбции, что делает его идеальным материалом для временных каркасов в регенеративной медицине [10].

Коррозия материалов в организме может привести к высвобождению токсичных ионов (например, алюминия и ванадия из Ti-6Al-4V), провоцируя воспаление и отторжение имплантата. Для повышения коррозионной стойкости применяются покрытия на основе алмазоподобного углерода, снижающие скорость коррозии титана в 5 раз, как показали испытания в моделируемой биологической среде. Формирование нанотрубок TiO_2 на поверхности титана блокирует диффузию ионов металла. Исследования *in vivo* подтвердили, что анодированные имплантаты сохраняют целостность в течение 5 лет. Добавление неодима (Nd) замедляет деградацию магния в 2–3 раза, что подтверждено тестами по стандарту ASTM G31-72 [11–13].

Эстетико-функциональное восстановление требует не только точного воспроизведения анатомических контуров, но и соответствия оптическим свойствам кости. Биостекло 45S5, обладающее таким же коэффициентом преломления (1,52), как и костная ткань, используется для реконструкции орбитальных стенок [14]. Комбинация титанового каркаса с керамическим покрытием (например, диоксидом циркония) позволяет достичь как прочности, так и естественного

цвета. Клинические исследования показали, что такие системы снижают риск эстетических осложнений на 40 % [10].

Современные разработки включают биодеградируемые магниевые сплавы, которые должны деградировать со скоростью, соответствующей темпу регенерации кости (0,2–0,5 мм/мес.). Легирование цинком (5–10 %) замедляет коррозию до 0,3 мм/мес., что подтверждено исследованиями на кроличьих моделях. Однако избыток цинка может вызывать токсичность, что требует точного контроля состава. Биодеградируемые титановые сплавы (Ti-Nb, Ti-Ta) обладают сниженным модулем упругости (50–60 ГПа), но их деградация в организме остается неконтролируемой [15].

Современные сплавы и композитные материалы

Разработка новых материалов для реконструкции челюстно-лицевой области направлена на преодоление ограничений традиционных решений. Магниевые сплавы, кобальтохромовые системы и полимерные композиты представляют собой ключевые направления, каждое из которых обладает уникальными свойствами, расширяющими возможности хирургического восстановления.

Магниевые сплавы привлекают внимание благодаря способности к контролируемой биодеградации в организме, что исключает необходимость повторных операций для удаления имплантата. Скорость резорбции регулируется составом сплава: добавление цинка (Mg-Zn) или кальция (Mg-Ca) замедляет коррозию, синхронизируя деградацию имплантата с регенерацией кости. Например, сплав Mg-5Zn демонстрирует скорость деградации 0,2–0,4 мм/год, что соответствует темпам остеогенеза в челюстно-лицевой области [11]. Однако быстрая коррозия магния в физиологической среде остается проблемой, так как неконтролируемое высвобождение ионов Mg^{2+} и водорода может вызывать газовые полости и воспаление. Для решения этой проблемы применяются модификации поверхности. Гидроксиапатитовые покрытия, наносимые методом электрофоретического осаждения, снижают скорость коррозии на 50 % и усиливают остеоинтеграцию [4]. Полимерные покрытия, такие как поликапролактон (PCL), создают барьер между сплавом и биологической средой. Исследования *in vivo* показали, что PCL-покрытия увеличивают срок службы имплантатов до 6–8 месяцев. Микродуговое оксидирование формирует пористый оксидный слой с включением кальция и фосфора, улучшая коррозионную стойкость и стимулируя минерализацию кости [16]. Перспективным направлением является создание гибридных систем, где магниевая основа комбинируется с биоактивными материалами. Например, имплантаты Mg-Zn, покрытые графеновыми нанопленками, демонстрируют контролируемую деградацию и антимикробные свойства, подавляя рост *Staphylococcus aureus* [17].

Кобальтохромовые сплавы (Co-Cr-Mo) традиционно применяются в реконструкции сложных анатомических структур, таких как височно-нижнечелюстные суставы и скуловые дуги, благодаря исключительной износостойкости и способности выдерживать высокие механические нагрузки. Их преимущества включают высокую твердость (350–450 HV), обеспечивающую сохранение формы при жевательных нагрузках, коррозионную устойчивость за счет пассивного оксидного слоя (Cr_2O_3), и биосовместимость при правильной обработке поверхности. Однако высокая жесткость сплавов (модуль упругости 200–230 ГПа) повышает риск стресс-экранирования, а высвобождение ионов кобальта и хрома в редких случаях вызывает токсические реакции, такие как периротезная гиперчувствительность. Для минимизации этих рисков используются методы поверхностной модификации. Азотирование повышает износостойкость и снижает выделение ионов, а нанесение алмазоподобных углеродных покрытий (DLC) уменьшает трение и предотвращает коррозию. Современные исследования направлены на создание пористых структур Co-Cr-Mo с помощью аддитивных технологий (SLM). Такие имплантаты обладают модулем упругости 50–70 ГПа, приближающимся к показателям костной ткани, и улучшают врастание сосудов [18].

Полимерные материалы, такие как PEEK и PCL, широко используются в реконструктивной хирургии благодаря легкости, гибкости и радиопрозрачности. PEEK, обладающий модулем упругости (3–4 ГПа), близким к модулю упругости кортикальной кости, идеален для создания индивидуальных имплантатов методом 3D-печати по данным компьютерной томографии (КТ). Величина устойчивости к усталости делает его пригодным для реконструкции альвеолярных отростков. Однако низкая поверхностная энергия PEEK затрудняет остеоинтеграцию, что решается модификацией наночастицами. Диоксид титана (TiO_2) увеличивает шероховатость поверхности, стимулируя адгезию остеобластов. Исследования *in vitro* показали, что PEEK-TiO_2 повышает экспрессию остеокальцина на 40 % [19]. Биоактивное стекло (45S5), внедренное в PEEK, ускоряет минерализацию кости за счет выделения ионов Ca^{2+} и [14]. PCL, биодеградируемый полимер,

применяется для создания временных каркасов в регенеративной медицине. Его контролируемая деградация (12–24 месяца) соответствует срокам регенерации кости, а гибкость позволяет формировать эластичные конструкции для сложных анатомических зон [2]. Композиты PCL с гидроксиапатитом демонстрируют прочность на сжатие до 90 МПа, что делает их пригодными для восстановления небольших костных дефектов [20].

Современные исследования сосредоточены на гибридных материалах, объединяющих преимущества металлов и полимеров. Например, титановые сетки, покрытые PEEK, сочетают прочность металла с биоактивностью полимера, что эффективно при реконструкции атрофированных альвеолярных гребней [21]. Магниевые сплавы с PCL-покрытием обеспечивают временную поддержку и стимуляцию остеогенеза. Аддитивные технологии, такие как 3D-печать, позволяют создавать имплантаты с градиентной пористостью. Например, структуры из PEEK с градиентным распределением наногидроксиапатита успешно применяются при реконструкции орбитальных стенок, обеспечивая высокую нагрузочную способность внешних слоев и биоактивность внутренних [22].

Инновационным направлением является разработка биоактивных стекол, которые сочетают остеокондуктивные свойства с антимикробным действием. При контакте с биологическими жидкостями эти материалы образуют слой гидроксикарбоната апатита, который стимулирует рост кости, а ионы серебра или цинка в их составе подавляют рост бактерий. Клинические испытания биоактивных стекол при реконструкции альвеолярных гребней продемонстрировали снижение частоты инфекций на 30 % по сравнению с традиционными материалами [11].

Клинические перспективы и вызовы

Внедрение современных материалов и технологий в челюстно-лицевую хирургию сопровождается как успешными клиническими результатами, так и рядом осложнений, требующих тщательного анализа и стратегий минимизации рисков. Понимание этих аспектов позволяет оптимизировать выбор методов реконструкции и улучшить долгосрочные исходы для пациентов.

Атрофия альвеолярного отростка, вызванная потерей зубов или пародонтитом, значительно осложняет установку дентальных имплантатов. Титановые сетки, используемые в сочетании с аутогенной костью или синтетическими заменителями, стали золотым стандартом для вертикальной и горизонтальной костной пластики. Например, в исследовании 2022 г., включавшем 120 пациентов с атрофией III класса по Cawood и Howell, применение титановых сеток в сочетании с β-трикальцийфосфатом позволило увеличить высоту альвеолярного гребня на 6,2 ± 1,1 мм через 6 месяцев. Успешная интеграция имплантатов достигла 94 %, что подтверждает эффективность метода [23]. Механизм действия титановых сеток основан на создании защитного барьера, предотвращающего коллапс трансплантата под давлением мягких тканей. Кроме того, микроперфорации в сетке диаметром 0,5–1,0 мм способствуют васкуляризации и миграции остеогенных клеток. По данным метаанализа [24], использование перфорированных сеток снижает риск резорбции кости на 30 % по сравнению с неперфорированными аналогами.

Синус-лифтинг – стандартная процедура при недостаточности костной ткани в области дна верхнечелюстной пазухи. Биокерамические гранулы на основе гидроксиапатита и β-трикальцийфосфата широко применяются в качестве остеокондуктивных наполнителей. Клиническое исследование с участием 80 пациентов показало, что комбинация аутогенной кости и биокерамики (в соотношении 1:1) обеспечивает увеличение костного объема на 8,3 ± 1,5 мм^3 через 9 месяцев, с частотой успеха 89 % [25]. Преимущество биокерамики заключается в ее способности поддерживать структурную стабильность и постепенно замещаться новой костью [26].

Инфекционные осложнения, включая периимплантит, остаются одной из главных проблем при использовании имплантатов. Частота периимплантита в челюстно-лицевой хирургии составляет 12–18 %, причем риск увеличивается у пациентов с диабетом и курильщиков [27]. Основными возбудителями являются *S. aureus* и *Porphyromonas gingivalis*, формирующие биопленки на поверхности имплантатов. Для профилактики инфекций применяются антимикробные покрытия. Например, нанопокрытия из оксида цинка (ZnO) демонстрируют бактерицидную активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий – в частности, снижают адгезию *S. aureus* на 90 % в течение 24 ч [17]. Помимо оксида цинка, перспективными являются покрытия с ионами серебра и хитозаном. Наночастицы серебра, иммобилизованные на поверхности титана, обеспечивают пролонгированный антибактериальный эффект без цитотоксичности [28].

Отторжение имплантатов чаще связано с реакцией гиперчувствительности на металлы (титан, кобальт-хром) или неадекватной биосовместимостью полимеров. У 3–5 % пациентов

с титановыми имплантатами развиваются реакции, проявляющиеся хроническим воспалением и болью. В таких случаях требуются удаление конструкции и замена на керамические или полимерные аналоги [29]. Стратегии минимизации включают предоперационное тестирование на гиперчувствительность (патч-тесты) и использование материалов с улучшенной очисткой поверхности. Например, имплантаты из Ti-6Al-4V класса V (ASTM F136), обработанные плазмой аргона, снижают риск отторжения на 40 % [9].

Механические поломки имплантатов, такие как трещины или деформации, чаще возникают в зонах высокой нагрузки (например, в области моляров). Частота таких осложнений составляет 5–7 % для титановых конструкций и до 15 % для керамических [30]. Основными причинами являются усталостные напряжения и ошибки в проектировании. Снижение риска достигается за счет CAD/CAM-технологий (computer assisted design/computer aided manufacturing), обеспечивающих точное моделирование нагрузки. Например, топологическая оптимизация, применяемая в 3D-печати, позволяет распределить напряжение равномерно, увеличивая срок службы имплантатов на 25 % [21]. Использование CAD/CAM позволяет создавать имплантаты с точностью до 50 мкм, что минимизирует зазоры между костью и конструкцией. Например, при реконструкции нижней челюсти индивидуальные имплантаты, изготовленные по данным КТ, обеспечивают 98%-ю точность позиционирования, снижая риск механических поломок [31].

Ключевой вызов остается в балансе между инновациями и безопасностью. Например, биорезорбируемые материалы требуют долгосрочных исследований для оценки их деградации в условиях коморбидности (диабет, остеопороз). Рекомендуется внедрение стандартизированных протоколов мониторинга пациентов, включая регулярную визуализацию (КТ, МРТ) и биохимические маркеры воспаления (IL-6, С-реактивный белок) [32].

«Умные» имплантаты, оснащенные датчиками и системами доставки лекарств, представляют собой новое поколение медицинских устройств, способных контролировать процесс заживления и адаптироваться к изменениям в тканях. Например, беспроводные сенсоры pH, интегрированные в титановые имплантаты, позволяют отслеживать развитие воспаления в режиме реального времени. В исследовании [33] такие системы выявили начало периимплантита на 2–3 недели раньше клинических симптомов, что позволило своевременно начать терапию. Имплантаты с микрочипами для контролируемой доставки остеогенных факторов, таких как костный морфогенетический белок-2 (BMP-2), демонстрируют высокую эффективность. Микрокапсулы, активируемые ультразвуком, высвобождают BMP-2 непосредственно в зону регенерации, минимизируя системные побочные эффекты. В эксперименте на кроликах это позволило увеличить объем новой кости на 40 % по сравнению с традиционными методами [34]. Электростимуляция имплантатов с использованием графеновых электродов активирует сигнальные пути Wnt/β-катенина, ускоряя дифференцировку стволовых клеток. Клинические испытания на пациентах с остеопорозом показали сокращение сроков остеоинтеграции с 6 до 4 месяцев [35].

Биопечать позволяет создавать трехмерные конструкции, точно повторяющие анатомию пациента. Например, биопечатные каркасы из гиалуроновой кислоты и коллагена, засеянные мезенхимальными стволовыми клетками, полностью замещаются костной тканью за 12 недель [36]. Наночастицы гидроксиапатита в составе биочернил усиливают механическую прочность каркасов и стимулируют минерализацию [37]. Васкуляризация биопечатных конструкций с использованием эндотелиальных клеток-предшественников повышает выживаемость трансплантатов до 80 % [38]. Мультифункциональные имплантаты, объединяющие гибридные материалы, сенсоры и биопечать, тестируются в доклинических моделях [16]. Однако внедрение этих технологий сталкивается с проблемами: биобезопасность наноматериалов требует долгосрочных исследований; отсутствуют единые протоколы оценки качества биочернил; стоимость «умных» имплантатов высока [39, 40]. Искусственный интеллект и машинное обучение ускоряют проектирование персонализированных имплантатов [41]. Совершенствование послеоперационного мониторинга включает использование биосенсоров и неинвазивной визуализации [42, 43].

Заключение

Титан продолжает оставаться «золотым стандартом» в области медицинских имплантатов благодаря своей высокой прочности, биосовместимости и долговечности. Однако современные тенденции в медицине и материаловедении указывают на растущий интерес к биорезорбируемым материалам и 3D-технологиям, которые открывают новые горизонты для создания более совершенных и функциональных имплантатов. Эти инновационные подходы позволяют не только улучшить интеграцию имплантатов с тканями организма, но и минимизировать риски долго-

срочных осложнений, таких как стресс-экранирование кости или необходимость повторных операций для удаления имплантата.

Одним из наиболее важных аспектов современной имплантологии является необходимость персонализированного подхода. Это включает учет не только анатомических особенностей, но и индивидуальных биологических и физиологических параметров. Междисциплинарные исследования, объединяющие усилия хирургов, материаловедов, биоинженеров и биологов, становятся ключевым фактором успеха в разработке новых материалов и технологий.

Новые материалы, технологии и подходы открывают огромные возможности для улучшения качества жизни пациентов. Однако для реализации этого потенциала необходимо продолжать активные исследования, укреплять междисциплинарное сотрудничество и уделять внимание не только техническим, но и этическим, а также экономическим аспектам разработки и внедрения инноваций. Только в этом случае можно будет достичь настоящего прорыва в области медицинских имплантатов, сделав их более безопасными, эффективными и доступными.

Список литературы / References

1. Müller-Heupt L.K., Schiegnitz E., Kaya S., Jacobi-Gresser E., Kämmerer P.W., Al-Nawas B. Diagnostic tests for titanium hypersensitivity in implant dentistry: a systematic review of the literature. *Int. J. Implant. Dent*. 2022;8(1):29. doi: 10.1186/s40729-022-00428-0

2. Gentile P., Chiono V., Carmagnola I., Hatton P.V. An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *Int. J. Mol. Sci*. 2014;15(3):3640–3659. doi: 10.3390/ijms15033640

3. Kochanowski A., Hoene A., Patrzyk M., Walschus U., Finke B., Luthringer B., Feyerabend F., Willumeit R., Lucke S., Schlosser M. In vivo investigation of the inflammatory response against phospholipid-coated titanium implants in a rat model. *J. Mater. Sci. Mater. Med*. 2011;22(4):1015–1026. doi: 10.1007/s10856-011-4287-6

4. Hornberger H., Virtanen S., Boccaccini A.R. Biomedical coatings on magnesium alloys – A review. *Acta Biomater*. 2012;8(7):2442–2455. doi: 10.1016/j.actbio.2012.04.012

5. Wang X., Xu S., Zhou S., Xu W., Leary M., Choong P., Qian M., Brandt M., Xie Y.M. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. *Biomaterials*. 2016;83:127–141. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012

6. Yin C., Zhang Y., Cai Q., Li B., Yang H., Wang H., Qi H., Zhou Y., Meng W. Effects of the micro-nano surface topography of titanium alloy on the biological responses of osteoblast. *J. Biomed. Mater. Res. A*. 2017;105(3):757–769. doi: 10.1002/jbm.a.35941

7. Nayak T.R., Andersen H., Makam V.S., Khaw C., Bae S., Xu X., Ee P.L., Ahn J.H., Hong B.H., Pastorin G., Özyilmaz B. Graphene for controlled osteogenic differentiation of stem cells. *ACS Nano*. 2011;5(6):4670–4678. doi: 10.1021/nn200500h

8. Salgado A.J., Coutinho O.P., Reis R.L. Bone tissue engineering: state of the art and future trends. *Macromol. Biosci.* 2004;4(8):743–765. doi: 10.1002/mabi.200400026

9. Zheng Z., Gan S., Yang S., Hou C., Zhu Z., Wang H., Yu D., Qian Z., Xu H.H.K., Chen W. Enhanced surface hydrophilicity improves osseointegration of titanium implants via integrin-mediated osteoimmunomodulation. *J. Mater. Chem. B*. 2025;13(2):496–510. doi: 10.1039/D4TB02360A

10. Sailer I., Strasding M., Valente N.A., Zwahlen M., Liu S., Pjetursson B.E. A systematic review of the survival and complication rates of zirconia-ceramic and metal-ceramic multiple-unit fixed dental prostheses. *Clin. Oral Implants. Res*. 2018;29(Suppl 16):184–198. doi: 10.1111/clr.13277

11. Chen Y., Xu Z., Smith C., Sankar J. Recent advances on the development of magnesium alloys for biodegradable implants. *Acta Biomater*. 2014;10(11):4561–4573. doi: 10.1016/j.actbio.2014.07.005

12. Macak J.M., Zlamal M., Krysa J., Schmuki P. Self-organized TiO_2 nanotube layers as highly efficient photocatalysts. *Small*. 2007;3(2):300–304. doi: 10.1002/smll.200600426

13. Zhang E., Yang L. Microstructure, mechanical properties and bio-corrosion properties of Mg-Zn-Mn-Ca alloy for biomedical application. *Mater. Sci. Eng. A*. 2008;497:111–118. doi: 10.1016/j.msea.2008.06.019

14. Hench L.L. The story of bioglass. *J. Mater. Sci Mater. Med*. 2006;17(11):967–978. doi: 10.1007/s10856-006-0432-z

15. Liu C., Ren Z., Xu Y., Pang S., Zhao X., Zhao Y. Biodegradable magnesium alloys developed as bone repair materials: a review. *Scanning*. 2018;2018:9216314. doi: 10.1155/2018/9216314

16. Visscher D.O., Farré-Guasch E., Helder M.N., Gibbs S., Forouzanfar T., van Zuijlen P.P., Wolff J. Advances in bioprinting technologies for craniofacial reconstruction. *Trends Biotechnol*. 2016;34(9):700–710. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.04.001

17. Hadi S., Al-Mizraqchi A. Antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles on the growth of enterococcus faecalis, candida and total root canal microbiota (*in vitro* study). *Indian J. Public Health Res. Dev*. 2019;10(11):2134. doi: 10.5958/0976-5506.2019.03874.9

18. Yuan L., Ding S., Wen C. Additive manufacturing technology for porous metal implant applica-

tions and triple minimal surface structures: A review. *Bioact. Mater*. 2018;4(1):56–70. doi: 10.1016/j.bioactmat.2018.12.003

19. Ma R., Tang T. Current strategies to improve the bioactivity of PEEK. *Int. J. Mol. Sci*. 2014;15(4):5426–5445. doi: 10.3390/ijms15045426

20. Dorozhkin S.V. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*. 2010;31(7):1465–1485. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.050

21. Tarsitano A., Battaglia S., Ricotta F., Bortolani B., Cercenelli L., Marcelli E., Cipriani R., Marchetti C. Accuracy of CAD/CAM mandibular reconstruction: A three-dimensional, fully virtual outcome evaluation method. *J. Craniomaxillofac. Surg*. 2018;46(7):1121–1127. doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.010

22. Wang X., Xu S., Zhou S., Xu W., Leary M., Choong P., Qian M., Brandt M., Xie Y.M. Topological design and additive manufacturing of porous metals for bone scaffolds and orthopaedic implants: A review. *Biomaterials*. 2016;83:127–141. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.012

23. Jensen S.S., Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2009;(24, Suppl.):218–236.

24. Urban I.A., Monje A., Nevins M., Nevins M.L., Lozada J.L., Wang H.L. Vertical bone augmentation utilizing titanium-reinforced d-PTFE membranes: A retrospective multicenter study. *Clin. Oral Implants. Res*. 2021;32(7):828–839. doi: 10.1111/clr.13755

25. Starch-Jensen T., Mordenfeld A., Spin-Neto R., Jensen S.S. Maxillary sinus floor augmentation with synthetic bone substitutes compared with other grafting materials: A systematic review and meta-analysis. *Implant. Dent*. 2018;27(3):363–374. doi: 10.1097/ID.0000000000000768

26. Miron R.J., Sculean A., Shuang Y., Bosshardt D.D., Gruber R., Buser D., Chandad F., Zhang Y. Osteoinductive potential of a novel biphasic calcium phosphate bone graft in comparison with autographs, xenografts, and DFDBA. *Clin. Oral Implants Res.* 2016;27(6):668–675. doi: 10.1111/clr.12647

27. Renvert S., Persson G.R., Pirih F.Q., Camargo P.M. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: case definitions and diagnostic considerations. *J. Clin. Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S278–S285. doi: 10.1111/jcpe.12956

28. Dube E., Okuthe G.E. Silver nanoparticle-based antimicrobial coatings: sustainable strategies for microbial contamination control. *Microbiol. Res*. 2025; 16(6):110. doi: 10.3390/microbiolres16060110

29. Dhawan P. Hypersensitivity to titanium dental implants: a review. *J. Oral Implantol*. 2023;49(1):1–8. doi: 10.1563/aaid-joi-D-22-00105

30. Schwarz M.S. Mechanical complications of dental implants. *Clin. Oral Implants Res*. 2000;11(Suppl 1):156–158. doi: 10.1034/j.1600-0501.2000.011s1156.x

31. Nokar S., Moslehifard E., Bahman T., Bayanzadeh M., Nasirpouri F., Nokar A. Accuracy of implant placement using a CAD/CAM surgical guide: an in vitro study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. 2011;26(3):520–526.

32. Schwarz F., Derks J., Monje A., Wang H.L. Peri-implantitis. *J. Clin. Periodontol*. 2018;45(Suppl 20):S246–S266. doi: 10.1111/jcpe.12954

33. Kassanos P., Hourdakis E. Implantable passive sensors for biomedical applications. *Sensors*. 2025;25(1):133. doi: 10.3390/s25010133

34. Dirzu N., Lucaciu O., Dirzu D.S., Soritau O., Cenariu D., Crisan B., Tefas L., Campian R.S. BMP-2 delivery through liposomes in bone regeneration. *Appl. Sci*. 2022;12(3):1373. doi: 10.3390/app12031373

35. Daneshmandi L., Barajaa M., Tahmasbi Rad A., Sydlik S.A., Laurencin C.T. Graphene-based biomaterials for bone regenerative engineering: a comprehensive review of the field and considerations regarding biocompatibility and biodegradation. *Adv. Healthc Mater*. 2021;10(1):e2001414. doi: 10.1002/adhm.202001414

36. Huan Y., Zhou D., Wu X., He X., Chen H., Li S., Jia B., Dou Y., Fei X., Wu S., … Fei F. 3D bioprinted autologous bone particle scaffolds for cranioplasty promote bone regeneration with both implanted and native BMSCs. *Biofabrication*. 2023;15(2):025019. doi: 10.1088/1758-5090/acbe21

37. Dell A.C., Wagner G., Own J., Geibel J.P. 3D bioprinting using hydrogels: cell inks and tissue engineering applications. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2596. doi: 10.3390/pharmaceutics14122596

38. Chae S., Ha D.H., Lee H. 3D bioprinting strategy for engineering vascularized tissue models. *Int. J. Bioprint*. 2023;9(5):748. doi: 10.18063/ijb.748

39. Cao D., Ding J. Recent advances in regenerative biomaterials. *Regen. Biomater*. 2022;9:rbac098. doi: 10.1093/rb/rbac098

40. Kassim A., Alotaibi K.F. Factors that influence the adoption of digital dental technologies and dental informatics in dental practice. *Int. J. Online Biomed. Eng. (iJOE)*. 2023;19(15):4–18. doi: 10.3991/ijoe.v19i15.43015

41. Revilla-León M., Gomez-Polo M., Vyas S., Barmak A.B., Gallucci G., Att W., Krishnamurthy V. Artificial intelligence applications in implant dentistry: A systematic review. *J. Prosthet. Dent*. 2023;129(2):293–300. doi: 10.1016/j.prosdent.2021.05.008

42. Panahi O., Farrokh S., Dadkhah S. Biosensors for monitoring peri-implantitis: current status and future directions. *Am. J. Biomed. Sci. Res*. 2025;25(1):666–671. doi: 10.34297/AJBSR.2025.25.003366

43. Viswanathan V.K., Jain V.K., Sangani C., Botchu R., Iyengar K.P., Vaishya R. SMART (self-monitoring analysis and reporting technology) and sensor-based technology applications in trauma and orthopaedic surgery. *J. Orthop*. 2023;44:113–118. doi: 10.1016/j.jor.2023.09.006

Сведения об авторах:

Кабанова Арина Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: arinakabanova@mail.ru
Окулич Виталий Константинович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru
Шут Виктор Николаевич, д.ф-м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6238-8168, e-mail: shut@vstu.by
Кабанова Светлана Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: stomvsmu@mail.ru

Information about the authors:

Arina A. Kabanova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: arinakabanova@mail.ru
Vitaliy K. Okulich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru
Victor N. Shut, doctor of physical and mathematical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6238-8168, e-mail: shut@vstu.by
Svetlana A. Kabanova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: stomvsmu@mail.ru

Поступила в редакцию 19.06.2025
После доработки 28.10.2025
Принята к публикации 28.10.2025

Received 19.06.2025
Revision received 28.10.2025
Accepted 28.10.2025

УДК 616.238-002-053.9:612.822.3 DOI: 10.18699/SSMJ20250607
Обзор литературы / Review article

Роль нейротрофического фактора мозга в патогенезе бронхиальной астмы у пожилых

О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцева, Т.А. Гвозденко, А.А. Уксуменко, К.А. Сюникова

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

Резюме

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) широко экспрессируется в нервной, иммунной, бронхолегочной системах и вовлечен в процессы клеточного старения, что обусловливает интерес к изучению его роли в патогенезе развития бронхиальной астмы (БА) у пожилых (поздняя БА). Активация BDNF может происходить не только посредством его связи с клеточными рецепторами (высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор TrkB и нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор p75NTR), но и рецептор-независимым путем, через систему Keap1/Nrf2. Оба сигнальных пути нарушаются при БА и старении. Кроме того, описаны Keap1-независимые пути активации Nrf2, которые также связаны с активностью BDNF и участвуют в процессах старения и патогенезе БА. Стареющие клетки приобретают SASP-фенотип, который участвует в прогрессировании иммуностарения, иммуновоспаления, старения легких и способен опосредовать развитие БА у пожилых людей. С другой стороны, стареющие клетки способны экспрессировать BDNF и TrkB, которые поддерживают их жизнеспособность через SASP. Тот факт, что ингибиторы Trk способны снижать жизнеспособность стареющих клеток в эксперименте, позволяет взглянуть по-новому на роль TrkB/BDNF в качестве мишени при лечении БА у пожилых. Описана роль Nrf2 в нивелировании клеточного старения и связанного с ним SASP, что может также представлять интерес с позиций изучения его роли в патогенезе БА. В настоящем обзоре обобщена современная информация относительно BDNF, его рецепторного и рецептор-независимого действия, а также роли в иммуновоспалительных процессах, старении и патогенезе развития БА у пожилых.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга, иммуностарение, иммуновоспаление, старение, бронхиальная астма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Кытикова О.Ю., e-mail: kytikova@yandex.ru
Для цитирования. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А., Сюникова К.А. Роль нейротрофического фактора мозга в патогенезе бронхиальной астмы у пожилых. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):69–83. doi: 10.18699/SSMJ20250607

The role of brain-derived neurotrophic factors in the pathogenesis of asthma in elderly

O.Yu. Kytikova, M.V. Antonyuk, T.P. Novgorodtseva, T.A. Gvozdenko, A.A. Uksumenko, K.A. Syunikova

Vladivostok Branch Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration– Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment
60105, Vladivostok, Russkaya st., 73-g

Abstract

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is abundantly expressed in nervous and immune systems, as well as in bronchopulmonary system and involves in cellular aging, which figures out interest in studying its role in asthma pathogenesis in the elderly (late asthma). BDNF activation can occur not only through its connection with cellular

receptors (tropomyosin receptor kinase B (TrkB) and P75 neurotrophic receptor (p75NTR), but also through Keap1/Nrf2 pathway. Both signalling pathways linked with asthma and aging. In addition, Keap1-independent pathways of Nrf2 activation were described, which are associated with the activity of BDNF and also participate in the aging process and pathogenesis of the asthma. Aging cells acquire senescence-associated secretory phenotype (SASP), which is involved in the progression of immunosenescence, inflammaging, lung aging and is capable of mediating the development of asthma in elderly. On the other hand, aging cells can express BDNF and TRKB, which support their viability through SASP. The fact that TRK inhibitors can reduce the viability of aging cells in the experiment allows us to look in a new way at the role of TRKB/BDNF as a target in the treatment of asthma. The role of Nrf2 is described in cellular aging and related SASP, which can also be of interest from the standpoint of studying its role in pathogenesis in the elderly. This review summarizes modern information regarding BDNF, its receptor and receptor-dependent action, as well as the role in inflammation, inflammaging and asthma pathogenesis in elderly.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, immunosenescence, inflammaging, aging, asthma.

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

Correspondence author. Kytikova O.Yu.: e-mail: kytikova@yandex.ru

Citation. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A., Syunikova K.A. The role of brain-derived neurotrophic factors in the pathogenesis of asthma in elderly. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):69–83. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250607

Введение

Согласно данным ВОЗ, к 2050 г. число людей старше 60 лет вырастет во всем мире до 2 млрд [1]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди лиц старше 65 лет составляет 12–14 %, при этом 10 % из них имеют тяжелую форму заболевания. Хотя мировые показатели смертности, связанной с БА, снизились, среди пожилых людей они увеличились и будут продолжать расти. Ожидается, что к 2050 г. 80 % всех случаев смерти от БА придется на долю людей в возрасте старше 60 лет [2]. Поэтому важно учитывать влияние возраст-ассоциированных изменений органов и систем на развитие и течение БА у пожилых (поздняя астма).

Биологическое (клеточное) старение запускает процессы иммуностарения посредством активации SASP-фенотипа (senescence-associated secretory phenotype) [3]. Иммуностарение, в свою очередь, приводит к развитию воспалительного старения, или «инфламмэйджинга» (inflammaging), способствуя развитию БА у пожилых лиц [4, 5]. Таким образом, клеточное старение может представлять собой важный механизм и терапевтическую мишень БА у пожилых [6]. Однако механизмы SASP, запускающие паракринную сигнализацию для активации процессов ремоделирования легких (отложение внеклеточного матрикса и пролиферация клеток), не ясны до конца. В частности, в данном механизме изучается роль нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), относящегося к семейству нейротрофинов (neurotrophins, NTs). В настоящее время появились данные, что BDNF обеспечивает жизнеспособность стареющих клеток посредством SASP [7].

BDNF, основной регулятор роста и выживаемости нейронов [8], обладает потенциалом для повышения их устойчивости в стареющем мозге [9]. В последние годы изучается роль сенсорных нейронов в регуляции бронхолегочного воспаления при БА [10, 11]. Данные нейроны способны секретировать провоспалительные и противоспалителные нейропептиды, тем самым либо поддерживая, либо нивелируя воспаление в бронхолегочной системе [12–14]; показано их вовлеченность в развитие иммунологических нарушений при старении [15].

Активация BDNF происходит через его клеточные рецепторы (высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор TrkB (tropomyosin receptor kinase B) и нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор p75NTR (p75 neurotrophic receptor), широко экспрессирующиеся не только в нервной, но и в иммунной и бронхолегочной системах [16, 17]. TrkB не только способствует выживанию нейронов, но и участвует в развитии и регенерации ряда других ненейрональных клеток, в частности, клеток дыхательных путей [16]. Описана его роль в физиологии дыхательных путей, патофизиологии БА и патогенезе ряда возрастных патологий бронхолегочной системы, таких как фиброз легких [18]. Широкая экспрессия BDNF и его рецепторов, выявленная роль BDNF в патогенезе БА [18] и старении [7] обусловливают возрастающий научный интерес к изучению вовлеченности фактора в патогенез БА у пожилых.

Совсем недавно описан рецептор-независимый сигнальный путь BDNF, включающий

его взаимоотношения с келч-подобным ассоциированным с ECH-белком-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) и ядерным фактором эритроидного происхождения-2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) [19]. Nrf2 является важным транскрипционным фактором, участвующим в регуляции активности различных антиоксидантных ферментов и цитопротекторных генов [20–22]. Nrf2 участвует в защите клеток от «инфламмэйджинга» [23] и играет важную роль в предотвращении развития возрастзависимых заболеваний [20], влияя на SASP [24]. Нарушения функционирования сигнальной системы Keap1-Nrf2 продемонстрировано при БА [25] и старении [26, 27].

Стратегии удаления стареющих клеток из тканей и органов, вызывающих развитие провоспалительного состояния через активацию SASP, вызывают интерес с позиций их применения для лечения хронических заболеваний пожилого возраста и, вероятно, могут быть рассмотрены для лечения БА у пожилых. Тот факт, что TrkB вовлечен в поддержание выживания стареющих клеток, а ингибиторы Trk способны снижать жизнеспособность стареющих клеток в эксперименте [7], а также недавно описанный сигнальный путь BDNF/Keap1/Nrf2 и роль Nrf2 в старении и связанном с ним SASP, помогают по-новому рассмотреть значение NTs и их рецепторов в патогенезе и лечении БА у пожилых.

В настоящем обзоре кратко суммированы современные взгляды на роль BDNF в клеточном старении и доказательств роли данного нейротрофина в патогенезе БА у пожилых. Для установления связи между BDNF и БА у пожилых проведен поиск в PubMed за 10-летний период.

BDNF, его рецепторы и сигнальные пути

BDNF преимущественно экспрессируется в нервной системе и является одним из ключевых регуляторов роста и выживаемости нейронов, синаптогенеза, нейрорегенерации, дифференцировки стволовых клеток и клеток-предшественников [8]. В то же время данный нейротрофин активно экспрессируется за пределами нервной системы, в частности в иммунной и бронхолегочной системах [16, 17]. Так, BDNF экспрессируется эозинофилами, тучными клетками, тромбоцитами, макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами [28] и играет важную роль в развитии и поддержании нормального функционирования нервной системы посредством аутокринных и/или паракринных взаимодействий [29]. BDNF обнаруживается и в клетках легких, таких как гладкомышечные и эпителиальные клетки дыхательных путей, альвеолярные и интерстициальные макрофаги, фибробласты, иммунные клетки [16, 18]. Кроме того, описана экспрессия BDNF стареющими клетками [7]. BDNF, его рецепторы и сигнальные пути отражены на рис. 1.

Процессированная форма BDNF с высоким сродством связывается с TrkB и способствует выживанию клеток, активируя каскад PI3K/

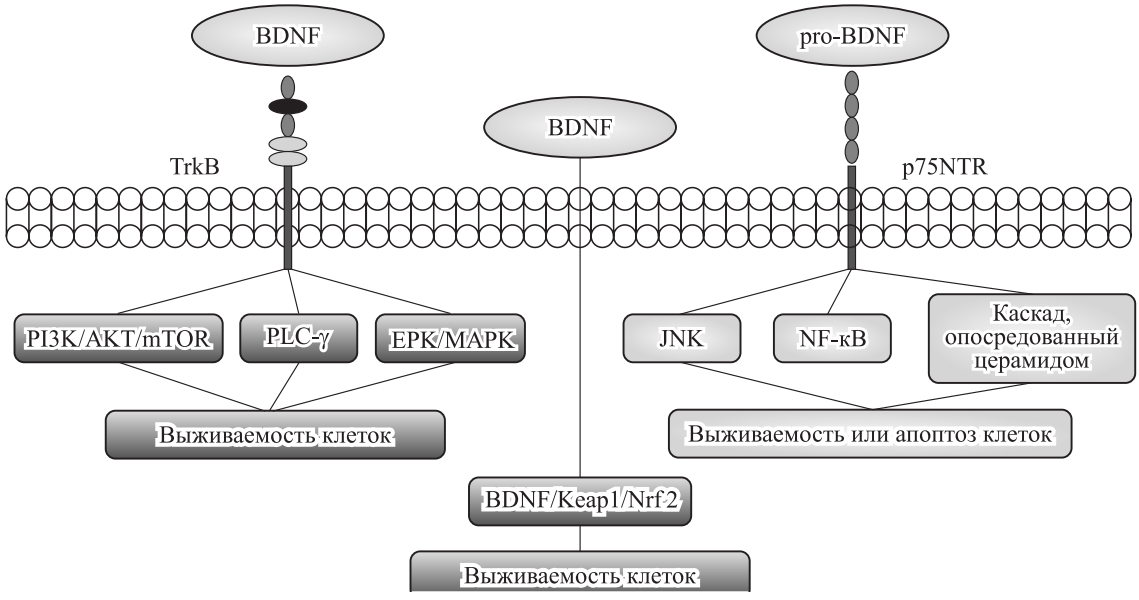


Рис. 1. *BDNF, его рецепторы и сигнальные пути*
Fig 1. *BDNF, its receptors and signaling pathways*

Akt/mTOR (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase / v-akt murine thymoma viral oncogene homologue / mechanistic target of rapamycin), ERK/MAPK-киназный каскад (extracellular signal-regulated kinase / mitogen-activated protein kinase) и фосфолипазу C гамма (phospholipase C γ, PLC-γ) [18, 30]. Предшественник BDNF (незрелая форма, pro-BDNF) связывается с рецепторным комплексом сортилин – нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор p75NTR. Через p75NTR активируются сигнальные каскады c-Jun N-терминальной киназы (JNK), NF-κB и опосредованный церамидом, который может способствовать как выживаемости клеток, так и их апоптозу [30].

Существует и рецептор-независимый сигнальный путь BDNF, посредством которого контролируется внутриклеточная сигнальная система Keap1-Nrf2 [19]. Интересно, что недавно выявлены и Keap1-независимые механизмы регуляции Nrf2, включающие участие протеинкиназ (PI3K/Akt, протеинкиназа C (protein kinase C, PKC), киназа гликогенсинтазы-3 (glycogen synthase kinase 3β (GSK-3β), MAPK) [20]. При этом ряд данных протеинкиназ, как указано выше, активируется BDNF. Таким образом, хотя основная функция BDNF состоит в поддержании выживания, функционирования и дифференцировки клеток, его незрелая форма может вызвать их апоптоз. Кроме того, цитопротекторное действие BDNF не только зависит от активации его клеточных рецепторов (TrkB, p75NTR), но и реализуется рецептор-независимым путем (Keap1-Nrf2).

Рецепторный путь BDNF при БА

Основным источником продукции BDNF в дыхательных путях являются гладкомышечные и эпителиальные клетки (рис. 2) [16, 17]; хроническое воспаление при БА стимулирует высвобождение ими BDNF и стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, что приводит к развитию ремоделирования и фиброза как конечной точки тяжелого течения БА [17]. Рецепторы BDNF активируют сигнальные пути, вовлеченные в патогенез фиброза (PI3K/Akt, ERK, JNK) [31]. Кроме того, путь BDNF, как и другие сигнальные пути, вовлеченные в ремоделирование дыхательных путей и развитие фиброза (TGF-β, YAP/TAZ (yes-associated protein / transcriptional coactivator with PDZ-binding motif), компоненты путей Hippo, Wnt/β-катенин и Sonic Hedgehog), связаны с индукцией эпителиально-мезенхимального перехода.

Активность сенсорных нейронов легких зависит от уровня BDNF [32]. Ноцицепторные нейроны при аллергическом воспалении дыхательных путей перепрограммируются и приобретают провоспалительные функции, способствуя инфильтрации иммунных клеток, развитию гиперреактивности бронхов, накоплению слизи и кашлю.

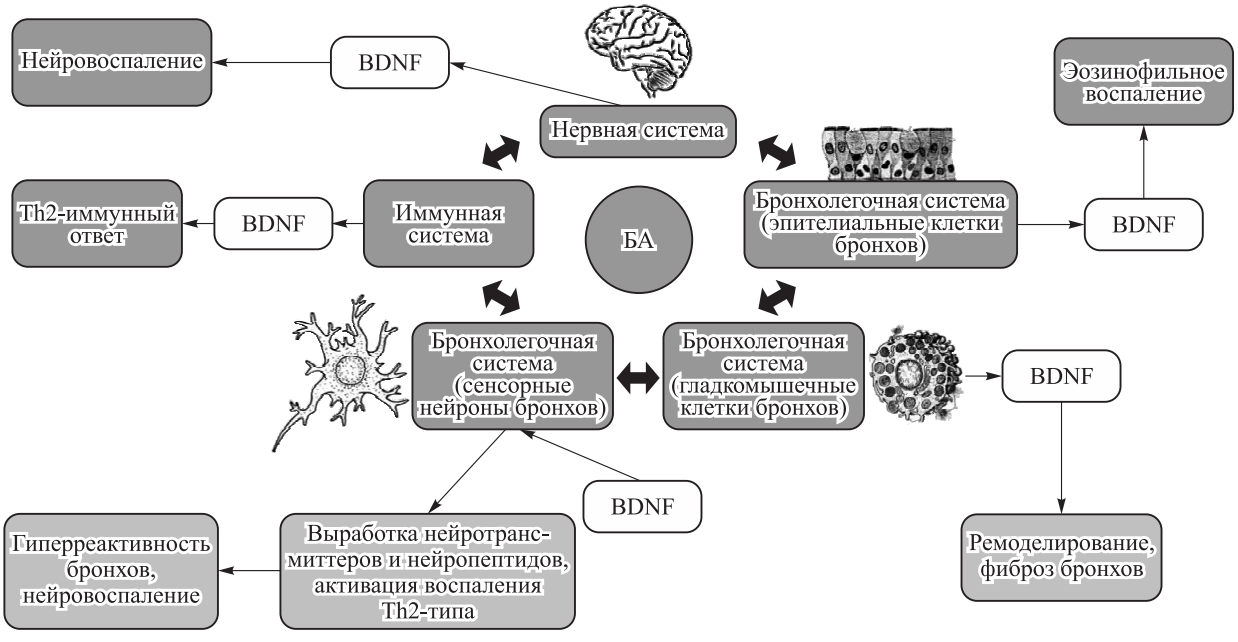


Рис. 2. *Рецепторный путь BDNF в развитии воспаления при БА*

Fig. 2. *BDNF receptor pathway in the development of inflammation in asthma*

Данное перепрограммирование происходит при участии интерлейкинов (IL-1β, IL-13) и BDNF. Во время аллергического воспаления симпатическими нервными волокнами и макрофагами М2 высвобождается нейропептид NPY, снижая активность ноцицепторных нейронов. При этом IL-13 активирует рецептор нейропептида Npy1r [33]. В литературе появляется все больше доказательств того, что связь между воспалением и дисфункцией нейронов легких при БА в основном обеспечивается NTs, в частности BDNF [10].

Таким образом, BDNF является связующим звеном между иммунными, эпителиальными и гладкомышечными, а также сенсорными клетками и вовлечен в развитие бронхообструкции, воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей при БА. Контроль его выработки эпителиальными клетками может предотвратить развитие эозинофильного воспаления. Нацеливание на гладкомышечные клетки бронхов как источника BDNF может ослабить ремоделирование и предотвратить развитие фиброза при БА, а влияние на сенсорные клетки – блокировать выработку нейропептидов и развитие гиперреактивности бронхов и нейрогенного воспаления.

Возрастные аспекты уровня BDNF у больных БА

У больных БА концентрация BDNF в плазме крови, тромбоцитах значительно больше, чем у здоровых людей [34, 35]. Исследование M.R. Freeman et al. продемонстрировало увеличение экспрессии BDNF в гладкомышечных клетках дыхательных путей у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами [17]. Повышенная экспрессия гена *BDNF* и зрелая изоформа фактора участвуют в развитии гиперреактивности и воспаления дыхательных путей при БА [36]. Однако эти результаты контрастируют с более ранними исследованиями, не выявившими различий в уровнях *BDNF* в плазме крови и мокроте больных БА и здоровых лиц [37].

K.B. Sreter et al. показали, что вне зависимости от степени тяжести БА у больных концентрация BDNF в плазме крови значительно больше, чем у здоровых [34]. Очевидно, что BDNF может являться биомаркером БА, но не ее степени тяжести или различий между ее фенотипами, как предположили T. Watanabe et al. [36]. С другой стороны, следует отметить, что более высокий уровень BDNF в плазме крови наблюдается у пациентов с аспириновой БА [34]. Высказано мнение, что уровень BDNF в плазме крови может являться результатом взаимодействия между факторами окружающей среды и генетической предрасположенностью индивидуума, а также связан с патофизиологией заболевания [34].

K.B. Sreter et al. не обнаружили зависимости между концентрацией BDNF в плазме крови, возрастом и полом больных БА [34]. Напротив, M. Lommatzsch et al. сообщили о снижении уровня BDNF с увеличением возраста больных [35]; A. Pillai et al. также обнаружили отрицательную корреляцию возраста и содержания BDNF в плазме крови, а также более низкий уровень BDNF у женщин, чем у мужчин [38]. В то же время C. Anerillas et al. в ряде моделей старения установили повышение экспрессии BDNF стареющими клетками, что направлено на их выживание и накопление [7]. В ЦНС «инфламмэйджинг» приводит к снижению концентрации BDNF и гибели нейронов [39]. Интересно, что в стареющем мозге наблюдается тенденция к дисбалансу между уровнем pro-BDNF и зрелого BDNF. Преобладание pro-BDNF способствует возраст-ассоциированному снижению когнитивных способностей и нейронной дисфункции [40]. Что касается влияния окислительного стресса на уровень BDNF, имеются данные, демонстрирующие высокие [41], низкие [42] или неизменные [43] концентрации BDNF в сыворотке или плазме курильщиков по сравнению с некурящими.

Таким образом, данные об уровне BDNF в разных возрастных группах, как здоровых, так и больных БА, достаточно противоречивы. У больных БА концентрация BDNF в плазме крови повышается или не изменяется, снижается с увеличением возраста больных или не зависит от возраста. Однако тот факт, что стареющие клетки экспрессируют высокие уровни BDNF для поддержания их выживания, заслуживает пристального внимания.

Иммуновоспалительные механизмы старения

В данном разделе рассмотрена взаимосвязь иммуностарения, воспалительного старения, старения легких, старения нервной системы, имеющая патогенетическое значение у пожилых пациентов с БА (рис. 3).

Клеточное старение (биологическое старение) является ответом клетки на ее повреждение (укорочение теломер, повреждение ДНК, активация онкогенов, митохондриальная дисфункция, эпигенетические изменения, хроническое воспаление, окислительный стресс). Данный ответ характеризуется постоянным отключением клеточного цикла и устойчивостью клеток к апоптозу из-за включения антиапоптотической сигнализации. При этом стареющие клетки остаются активны-

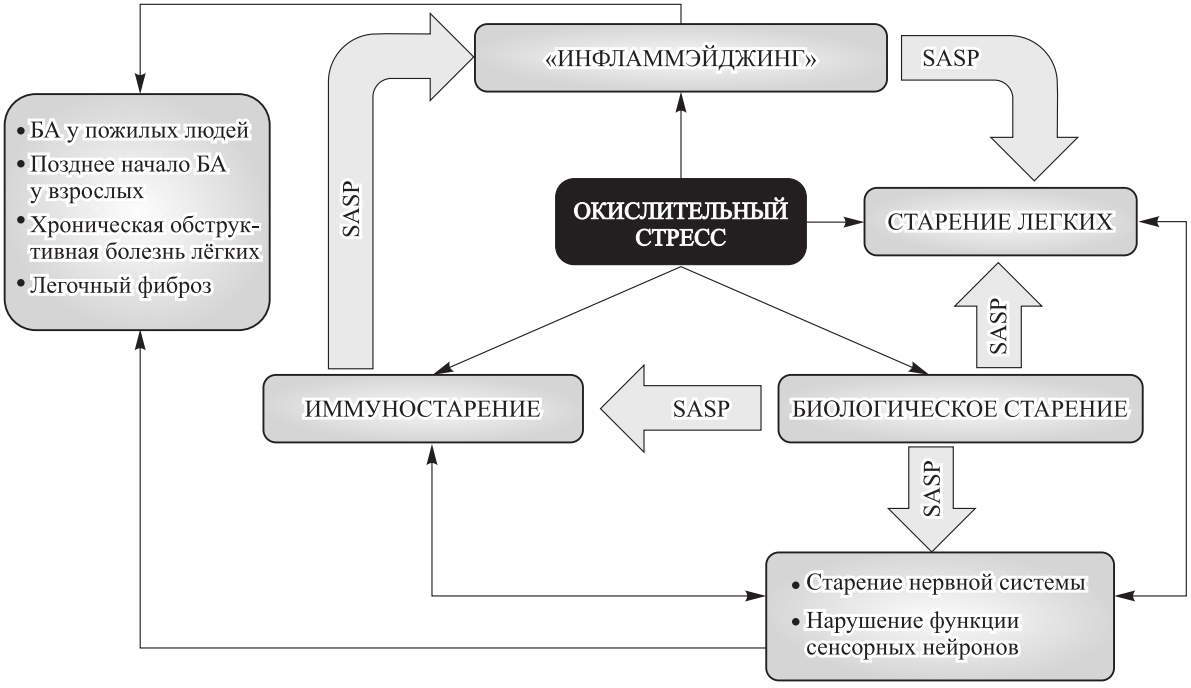


Рис.3. *Взаимосвязь иммуностарения, воспалительного старения, старения легких, старения нервной системы*
Fig 3. *Immunosenescence, inflammaging, lung senescence and nerve system senescence crosstalk*

ми, накапливаются и активно секретируют провоспалительные цитокины, факторы роста, хемокины и белки внеклеточного матрикса, которые в совокупности известны как SASP-фенотип. Активация данного секреторного фенотипа связана с иммуностарением и «инфламмэйджингом» [3].

Иммуностарение в настоящее время рассматривается как процесс иммуноадаптации, базирующийся на развитии контролируемого низкоинтенсивного воспаления [44, 45]. Однако возраст-ассоциированные изменения врожденной и адаптивной иммунных систем необходимы не только для выживания клеток, но и приводят к генерации провоспалительных медиаторов и выработке SASP, развитию метаболических изменений и воспалительному старению, которые лежат в основе большинства заболеваний пожилых людей [46]. Из-за накопления стареющих иммунных клеток и реакции со стороны микросреды данный тип воспаления определяется как «инфламмэйджинг», характеризующийся наличием высоких уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1β, IL-6, TNFα) [47]. Несмотря на иммунологическую активацию, «инфламмэйджинг» тесно связан с ослабленным реагированием на воздействие патогенов или повреждение тканей (иммуностарением) [48].

Наиболее весомым фактором, способствующим развитию «инфламмэйджинга», является окислительный стресс. Данный феномен описывается как «oxi-inflamm-aging theory» [49]. Активные формы кислорода (АФК) способствуют образованию DAMP (a danger-associated molecular pattern), запускают процесс клеточного старения и выработку SASP, а также активируют провоспалительные сигнальные пути. Так, посредством активации PI3K/Akt активируется провоспалительный путь NF-κB [50]. Иммуностарение может способствовать развитию не только «инфламмэйджинга», но и БА у пожилых людей, позднему началу БА у взрослых, а также другим бронхолегочным заболеваниям, ассоциированным с возрастом, таким как хроническая обструктивная болезнь легких и легочный фиброз [5].

Несмотря на то что в последние десятилетия уделяется внимание вкладу старения в патогенез заболеваний дыхательной системы, мало что известно о месте клеточного старения в развитии БА [6]. L.Y. Drake et al. обнаружили, что по сравнению с 4-месячными мышами у 18- и 24-месячных мышей C57BL/6J при интраназальном воздействии аллергенов наблюдается снижение сопротивления дыхательных путей и увеличение экспрессии маркеров их старения (p21, phospho-p53, phospho-gH2A.X) [51], это свидетельствует о

вовлечении старения дыхательных путей в развитие БА у пожилых людей. Ограниченные данные указывают на ускорение клеточного старения при БА, развитие «инфламмэйджинга» при БА, а также присутствие иммунного старения при детской БА [5]. В обзоре Z.N. Wang et al. обобщены современные данные, касающиеся механизмов клеточного старения при БА, влияния стареющих клеток на патофизиологию БА, а также эффективности использования антивозрастной терапии у пациентов с БА [4].

Концепция взаимосвязи старения, иммуностарения, «инфламмэйджинга» и старения легких у пожилых пациентов с БА отражена в работе T. Soma et al. [5]. Известно, что иммунный ответ при БА у взрослых состоит из двух типов воспаления, связанных с развитием гиперчувствительности и ремоделированием дыхательных путей. Большинство случаев БА вызвано Th2-зависимым (Th2-high, преобладание Th2 над Th1) эозинофильным воспалением с развитием аллергического компонента или без него [52]. Non-Th2-high, или Th2-low (non-eosinophilic endotype) воспаление наблюдается у пациентов без атопии и симптомов аллергии (определяющим является нейтрофильное воспаление). Разнообразные стрессоры активируют и повреждают иммунные клетки и клетки дыхательных путей, индуцируя иммунностарение и развитие низкоинтенсивного воспаления, вовлеченного в старение паренхимы легких [5]. Иммуностарение модифицирует воспаление Th2-high и Th2-low типа с помощью SASP и способствует развитию «инфламмэйджинга» у пожилых пациентов с БА. Совместно Th2-high и Th2-low воспаление и SASP могут опосредовать патофизиологию БА у пожилых людей.

Исследования патогенеза БА в основном сфокусированы на иммунном воспалении и развитии ремоделирования дыхательных путей, однако воспаление дыхательных путей при БА существенно затрагивает нервную систему [10], которая способна модифицировать как аллерген-специфические, так и аллерген-неспецифические иммунные реакции при БА [11]. Функции сенсорных нервных структур респираторного тракта при физиологических, патологических условиях и старении отражены на рис. 4. Сенсорные нервные структуры расположены по всему респираторному тракту. Они инициируют местные защитные реакции при обнаружении повреждений, а также модулируют иммунный ответ, обеспечивая нейроиммунитет [13, 53]; сенсорными нейронами секретируются нейропептиды, которые выполняют как провоспалительные, так и противовоспалительные функции. Так, нейропептиды CGRPα (calcitonin gene-related peptide α; пептид α, связанный с геном кальцитонина) и CGRPβ способны подавлять реакции иммунных лимфоидных кле-

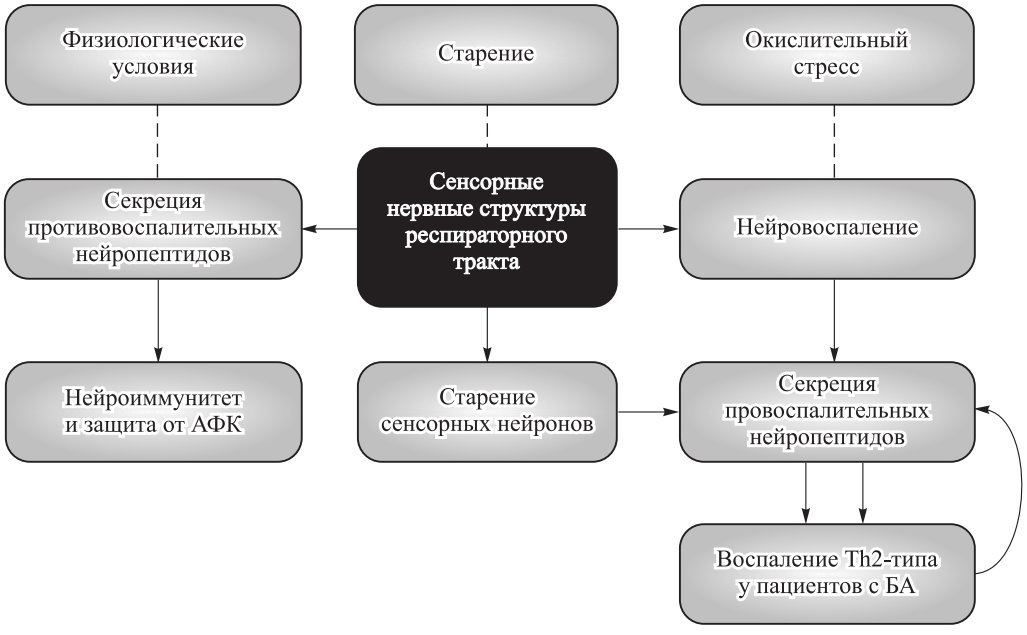


Рис. 4. *Функции сенсорных нервных структур респираторного тракта при физиологических, патологических условиях и старении*

Fig. 4. *Functions of sensory nerve structures of the respiratory tract under physiological, pathological conditions and aging*

ток 2-го типа и уменьшать воспаление в легких [12, 13]. M. Tamari et al. показали, что сенсорные нейроны посредством активации сигнального пути JAK1 и секреции нейропептидов выполняют иммунорегуляторную роль в легких и модулируют нейровоспаление [13].

Нейровоспаление запускается в ответ на действие АФК, вырабатываемых микроглиальными клетками под влиянием хемокинов [54]. БА, особенно тяжелая, характеризуется развитием нейровоспаления и нейродегенерации [55]. При воздействии АФК и аллергенов сенсорными нейронами секретируются провоспалительные нейропептиды и нейротрансмиттеры, такие как CGRP, вещество P (substance P, SP) и вазоактивный кишечный пептид (vasoactive intestinal peptide, VIP), которые запускают воспаление Th2-типа у пациентов с БА [14]. С другой стороны, иммунные клетки выделяют медиаторы воспаления, активирующие данные нейроны, тем самым поддерживая воспаление по механизму обратной связи [56]. Блокирование активности сенсорных нейронов уменьшает выраженность аллергического воспаления дыхательных путей и гиперчувствительности бронхов [13].

Старение вызывает множественные изменения в нервной системе [57]. «Инфламмэйджинг» приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6), которые могут способствовать увеличению чувствительности (сенситизации) нейронов. Увеличение экспрессии рецепторов врожденной иммунной системы (например, TLR4) приводит к активации сенсорных нейронов. Интересно, что противовоспалительное действие сенсорных нейронов может трансформироваться в провоспалительное при старении, так как подобная трансформация характерна для канала TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1 channel), широко представленного в сенсорных нейронах [15]. Ноцицепторы легких могут способствовать нарушению респираторных и иммунных реакций в процессе старения, однако механизмы, посредством которых сенсорные нейроны легких активируются при бронхолегочных заболеваниях, остаются неопределенными.

Таким образом, биологическое старение вызывает иммуностарение, которое приводит к «инфламмэйджингу» и тесно связано с развитием БА. БА пожилых людей характеризуется определенным патогенезом, так как иммуностарение способствует развитию особого воспаления, при котором оба типа иммунного ответа сосуществуют и взаимодействуют между собой. Возможно, что поражение сенсорных нейронов может являться если не первичным, то одним из ведущих механизмов патогенеза БА у пожилых, так как данные нейроны не только играют иммунорегуляторную роль в легких за счет регуляции экспрессии нейропептидов и модуляции нейровоспаления, но и могут нарушать респираторные и иммунные реакции при старении.

Рецепторный путь BDNF при старении

Как упоминалось выше, клеточное старение характеризуется остановкой клеточного цикла, устойчивостью клеток к апоптозу и активацией SASP, при котором стареющие клетки секретируют провоспалительные медиаторы и ремоделирующие ткани факторы (рис. 5) [3]. Стареющие клетки секретируют BDNF и его рецептор TrkB, которые как факторы SASP поддерживают их жизнеспособность в ряде моделей старения. C. Anerillas et al. обнаружили совершенно новую роль TrkB в поддержании выживания стареющих клеток несмотря на то, что участие TrkB в выживании нейронов описано достаточно полно [7]. Кроме того, авторы продемонстрировали, что активация TrkB/BDNF поддерживала выработку киназы ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5) и повышала уровень антиапоптотических белков семейства BCL (BCL2L2), тем самым обеспечивая жизнеспособность стареющих клеток, которые проявляют устойчивость к апоптозу за счет гиперэкспрессии Bcl-2 [58]. Ингибирование белка BCL2L2 путем подавления сигнального пути BDNF-TrkB может быть перспективным для предотвращения накопления стареющих клеток и запускаемого ими провоспалительного состояния.

SASP играет важную роль в усилении антиапоптотического состояния стареющих клеток. TrkB, вероятно, является эффектором антиапоптотической программы старения и может рассматриваться как его маркер. Интересно, что выработка BDNF после повреждения клетки происходит только при умеренно повышенном уровне p53, тогда как его существенное увеличение предотвращает рост BDNF, обеспечивающий выживание клеток [7]. C. Anerillas et al. показали, что применение ингибиторов TrkB (NTRK2) снижает накопление стареющих клеток в органах старых мышей. Авторы считают, что TrkB посредством SASP способствует выживанию клеток и может быть использован как мишень для эффективной терапевтической стратегии у пожилых [7].

Как упоминалось выше (см. рис. 3), сенсорные нейроны при аллергическом воспалении дыхательных путей перепрограммируются при участии интерлейкинов и BDNF и приобретают провоспалительные функции, способствуя развитию гиперреактивности бронхов [33]. Ин-

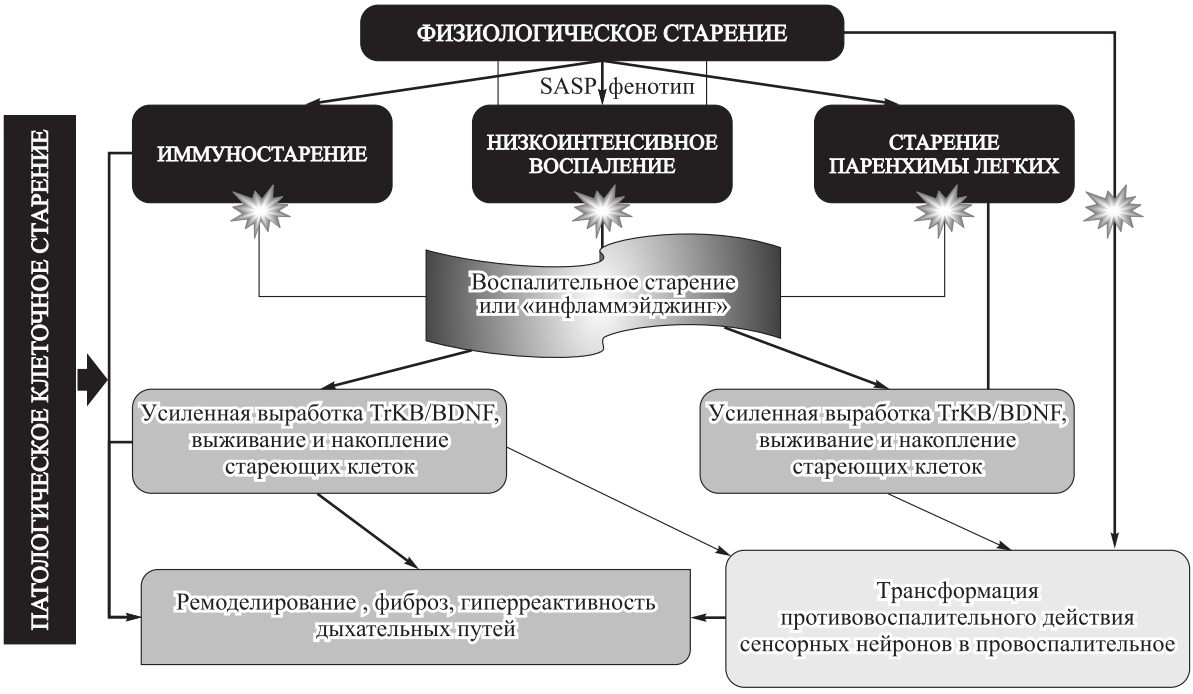


Рис. 5. *Роль старения и BDNF в развитии воспаления при БА*
Звездочками показано воздействие аллергенов и стрессовых факторов
Fig. 5. *The role of aging and BDNF in the development of inflammation in asthma*

тересно, что подобная трансформация противовоспалительного действия сенсорных нейронов в провоспалительное наблюдается и при старении [15]. Предстоит выяснить роль BDNF в подобной трансформации при старении.

Рецептор-независимый сигнальный путь BDNF при старении

Как мы указывали выше (см. рис. 3), окислительный стресс является одним из определяющих факторов, способствующих формированию иммуностарения, старения легких, «инфламмэйджинга» [49, 50], а также БА [59, 60]. Важную роль в развитии окислительного стресса играют нарушения функционирования сигнальной системы Keap1-Nrf2, которая контролируется BDNF [19]. Кроме того, Keap1-независимые пути активации NRF2 [20] также активируются BDNF [18, 30]. Мы решили рассмотреть эти пути более подробно, учитывая их вовлеченность в процессы старения [24, 61] и развития БА [25, 59]. В нормальных условиях Nrf2 находится в связи с белком-репрессором Keap1 [20]. Диссоциация комплекса Keap1-Nrf2 происходит при развитии окислительного стресса, что ведет к транслокации Nrf2 в ядро клетки и его связыванию с промоторами генов ряда цитопротективных белков, в том числе антиоксидантных ферментов [61].

Нарушения функционирования сигнальной системы Keap1-Nrf2 продемонстрировано на многих моделях бронхолегочных заболеваний, в том числе БА [25]. Воздействие аллергенов инициирует процесс пролиферации эпителиальных и гладкомышечных клеток дыхательных путей, метаплазию бокаловидных клеток и переход фибробластов в миофибробласты, что сопровождается образованием и отложением компонентов внеклеточного матрикса, развитием субэпителиального фиброза и ремоделирования дыхательных путей [62]. Nrf2 имеет решающее значение для защиты клетки от вредного воздействия АФК, активных форм азота и поддержания окислительно-восстановительного баланса клетки. Недавние исследования продемонстрировали важность Nrf2 в регуляции производства и отложения ВКМ не только за счет снижения окислительной нагрузки в клетке, но и прямого воздействия на гены, которые регулируют и формируют ВКМ [22].

Кроме того, окислительный стресс вовлечен в развитие старения и «инфламмэйджинга» [3, 49, 50], в защите от которого участвует Nrf2-зависимый путь [23]. Так, его активность снижается у старых крыс и во время старения фибробластов

кожи человека, в то время как индукция задерживает старение и увеличивает продолжительность жизни этих клеток. Однако длительная активация системы Keap1-Nrf2 обеспечивает раковым клеткам преимущество в выживании за счет усиления антиоксидантной защиты [63]. Nrf2-зависимый путь играет важную роль в предотвращении развития возраст-зависимых заболеваний, так как старение ингибирует его активность и способствует выработке АФК [20]. Подавление гена *Nrf2* связано с индукцией преждевременного старения [26, 27]. Сигнальная система Keap1-Nrf2 регулируется множеством факторов, что затрудняет путь раскрытия базового механизма, связывающего ее со старением [22]. Детальная информация о роли данной системы в старении представлена в обзорах H. Yuan et al. [20] и C. Yu et al. [26].

Keap1-независимые механизмы регуляции Nrf2 включают участие сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR, GSK-3β, а также PKC, протеинкиназы R (PKR), казеинкиназы II (CK2), JNK, ERK, MAPK [20, 21]. Наконец, BDNF также может способствовать активации и последующей миграции Nrf2 в ядро клетки [64]. Путь PI3K/Akt/Nrf2 рассматривается в качестве не только основного пути, предотвращающего развитие окислительного стресса, но и терапевтической мишени для старения и заболеваний, ассоциированных с окислительным стрессом [20]. PI3K/Akt регулирует активность Nrf2 через GSK-3β, ответственную за перемещение Nrf2 в цитозоль клетки, а также пролиферацию и апоптоз клеток [65]. GSK-3β модулирует различные биологические процессы, связанные со старением и сопровождающими его заболеваниями [66]; сигнальный путь Akt/GSK3β вовлечен в старение легочного эпителия [66], патогенез БА [67] и легочного фиброза [68].

При окислительном стрессе PKC приводит к диссоциации комплекса Keap1-Nrf2 и последующей транслокации Nrf2 в ядро, при этом PKCδ идентифицирован как ключевой фермент фосфорилирования Nrf2 [69]; таким образом, сигнальный путь PKC/Nrf2 может являться потенциальной терапевтической мишенью при заболеваниях, связанных с окислительным стрессом [70]. ERK/MAPK-киназный каскад также способствует активации Nrf2 и защите клеток от старения [71]. Кроме того, развитие БА и легочного фиброза тесно связано с нарушением регуляции сигнальных путей MAPK [72]. mTOR, регулируемая в основном сигнальным путем PI3K/Akt, играет центральную роль в процессе старения [73]. Кроме того, продемонстрирована роль данной киназы в развитии БА у мышей с индуцированным сигаретным дымом клеточным старением [74]. PI3K/Akt/mTOR и Nrf2 вовлечены в развитие БА [75].

Как упоминалось выше, процессированная форма BDNF с высоким сродством связывается с TrkB и способствует выживанию клеток, активируя каскад PI3K/Akt/mTOR, ERK/MAPK-киназный каскад и PLC-γ [18, 30]. Изменение уровня BDNF при различных патологических состояниях может нарушать процессы транслокации Nrf2 в ядро клетки и, соответственно, влиять на эффективность антиоксидантных защитных механизмов клетки [64]. В связи с этим путь Nrf2-BDNF-TrkB активно изучается в качестве терапевтической мишени при различных патологиях, однако в наибольшей степени – при нейродегенеративных и неврологических заболеваниях [76]. Показано, что Nrf2 регулирует транскрипцию мРНК BDNF [76, 77]. У мышей с нокаутом Nrf2 наблюдалось снижение уровня BDNF и его рецептора TrkB в мозге [76]. При этом индукция системы Keap1-Nrf2 обращает вызванное нейротоксинами снижение экспрессии BDNF *in vitro* и *in vivo* [78].

Изучение сигнального пути Nrf2-BDNF-TrkB может быть достаточно перспективно при старении и возрастных изменениях у больных БА. Однако точные молекулярные механизмы, лежащие в основе перекрестного взаимодействия Nrf2 и BDNF при данных состояниях, в настоящее время неизвестны.

Заключение

BDNF преимущественно экспрессируется нервными клетками и способствует выживанию нейронов. При этом BDNF также широко представлен в иммунных, эпителиальных, гладкомышечных клетках, а также в сенсорных клетках респираторного тракта, что предполагает его вовлеченность в развитие бронхообструкции, воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей при БА. В то же время данные об уровне BDNF в плазме крови больных БА достаточно противоречивы, варьируя от его выраженного повышения до отсутствия изменений. Кроме того, концентрация BDNF в плазме крови больных БА либо снижается с увеличением возраста больных или вообще не зависит от возраста.

Вместе с тем нельзя игнорировать схожесть процессов старения и механизмов патогенеза БА. Так, стареющие клетки секретируют BDNF и его рецептор TrkB, которые поддерживают жизнеспособность данных клеток и, соответственно, провоспалительное состояние, характерное для большинства хронических воспалительных заболеваний, в том числе и для БА. Эта активация поразительно схожа с участием BDNF и его рецептора TrkB в других клеточных реакциях, таких

как выживание нейронов. В то же время в ЦНС «инфламмэйджинг» приводит к снижению уровня BDNF и гибели нейронов. Уменьшение содержания BDNF при различных патологических состояниях может нарушать процессы транслокации Nrf2 в ядро клетки и, соответственно, снижать эффективность антиоксидантных защитных механизмов клетки.

Изменения уровня BDNF мозга могут быть фактором риска развития БА у пожилых. При старении наблюдаются возрастные изменения BDNF, которые модулируют нейроиммунные механизмы в бронхолегочной системе. Снижение экспрессии данного нейротрофина нарушает нейровегетативный контроль дыхательных путей и обусловливает развитие гиперреактивности бронхов, тогда как увеличение транскрипции BDNF в ответ на действие триггеров БА приводит к высвобождению нейропептидов и запускает развитие нейрогенного воспаления. Кроме того, BDNF влияет не только на рост нервных волокон, но и на активность гладкомышечных клеток, способствуя развитию ремоделирования бронхов. Нарушение экспрессии данного нейротрофина также может модифицировать течение БА у пожилых за счет повышения чувствительности сенсорных нейронов и усиления рефлекторного бронхоспазма, снижая ответ на терапию. Очевидно, что в процессах старения и патогенезе БА у пожилых BDNF отведена роль универсального регулятора неких общих механизмов, которую предстоит изучить.

Список литературы / References

1. Cheng X., Yang Y., Schwebel D.C., Liu Z., Li L., Cheng P., Ning P., Hu G. Population ageing and mortality during 1990–2017: A global decomposition analysis. *PloS. Med.* 2020;17(6):e1003138. doi: 10.1371/journal.pmed.1003138
2. Valverde-Monge M., Cárdenas R., García-Moguel I., Rosado A., Gandolfo-Cano M., Echarren T.R., Moro-Moro M.D.M., Reaño Martos M.D.M., Pineda-Pineda R., Arroba C.M., Domínguez-Ortega J.; AIRE Group. Safety and efficacy of benralizumab in elderly subjects with severe asthma *J. Asthma*. 2024;61(3): 232–237. doi: 10.1080/02770903.2023.2263078
3. Birch J., Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev.* 2020;34(23-24):1565–1576. doi: 10.1101/gad.343129.120
4. Wang Z.N., Su R.N., Yang B.Y., Yang K.X., Yang L.F., Yan Y., Chen Z.G. Potential role of cellular senescence in asthma. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2020;8:59. doi: 10.3389/fcell.2020.00059
5. Soma T., Nagata M. Immunosenescence, Inflammaging, and Lung Senescence in Asthma in the Elderly. *Biomolecules.* 2022;12(10):1456. doi: 10.3390/biom1210145
6. Wang W., Zhou K., Wang L., Qin Q., Liu H., Qin L., Yang M., Yuan L., Liu C. Aging in chronic lung disease: Will anti-aging therapy be the key to the cure? *Eur. J. Pharmacol*. 2024;980:176846. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176846
7. Anerillas C., Herman A.B., Munk R., Garrido A., Lam K.G., Payea M.J., Rossi M., Tsitsipatis D., Martindale J.L., Piao Y., … Gorospe M. A BDNF-TrkB autocrine loop enhances senescent cell viability. *Nat. Commun.* 2022;13(1):6228. doi: 10.1038/s41467-022-33709-8
8. McPhee G.M., Downey L.A., Stough C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Learn. Mem*. 2020;175:107298. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107298
9. Faraji J.S., Metz G.A. Harnessing BDNF signaling to promote resilience in aging. *Aging Dis.* 2024;16(4):1813–1841. doi: 10.14336/AD.2024.0961
10. Tamayo J.M., Osman H.C., Schwartzer J.J., Ashwood P. The influence of asthma on neuroinflammation and neurodevelopment: From epidemiology to basic models. *Brain Behav. Immun*. 2024;116:218–228. doi: 10.1016/j.bbi.2023.12.003
11. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019;129(4):1475–1482. doi: 10.1172/JCI124609
12. Nagashima H., Mahlakõiv T., Shih H.Y., Davis F.P., Meylan F., Huang Y., Harrison O.J., Yao C., Mikami Y., Urban J.F. Jr., … O'Shea J.J. Neuropeptide CGRP limits group 2 innate lymphoid cell responses and constrains type 2 inflammation. *Immunity*. 2019;51(4):682–695.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.009
13. Tamari M., Del Bel K.L., Ver Heul A.M., Zamidar L., Orimo K., Hoshi M., Trier A.M., Yano H., Yang T.L., Biggs C.M., … Kim B.S. Sensory neurons promote immune homeostasis in the lung. *Cell*. 2024;187(1):44–61.e17. doi: 10.1016/j.cell.2023.11.027
14. Wang N., Wang J., Zhang Y., Hu S., Zhang T., Wu Y., Sun X., Zhang T., Yang S., He L. Substance P-induced lung inflammation in mice is mast cell dependen. *Clin. Exp. Allergy.* 2022;52(1):46–58. doi: 10.1111/cea.13902
15. Wanner S.P., Garami A., Pakai E., Oliveira D.L., Gavva N.R., Coimbra C.C., Romanovsky A.A. Aging reverses the role of the transient receptor potential vanilloid-1 channel in systemic inflammation from anti-inflammatory to proinflammatory. *Cell Cycle*. 2012;11(2):343–349. doi: 10.4161/cc.11.2.18772
16. Paris A.J., Hayer K.E., Oved J.H., Avgousti D.C., Toulmin S.A., Zepp J.A., Zacharias W.J., Katzen J.B., Basil M.C., Kremp M.M., … Worthen G.S. STAT3-BDNF-TrkB signalling promotes alveolar epithelial regeneration after lung injury. *Nat. Cell. Biol.*

2020;22(10):1197–1210. doi: 10.1038/s41556-020-0569-x

17. Freeman M.R., Sathish V., Manlove L., Wang S., Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2017;313(2):L360–L370. doi: 10.1152/ajplung.00580.2016

18. Kojima M., Ishii C., Sano Y., Mizui T., Furuichi T. Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. *Cell. Tissue. Res.* 2020;382(1):125–134. doi: 10.1007/s00441-020-03274-x

19. Fath J., Brouillard F., Cabaye A., Claverie D., Nuss P., Poillerat V., Chwetzoff S., Bouceba T., Bouvier E., Salameh M., … Becker C. A receptor-independent signaling pathway for BDNF. *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.08.23.504973

20. Yu C., Xiao J.H. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021;2021:6635460. doi: 10.1155/2021/6635460

21. Kaur M., Aran K.R. Unraveling the role of Nrf2 in dopaminergic neurons: a review of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Metab. Brain. Dis.* 2025;40(2):123. doi: 10.1007/s11011-025-01552-7

22. Hiebert P. The Nrf2 transcription factor: A multifaceted regulator of the extracellular matrix. *Matrix. Biol. Plus*. 2021;10:100057. doi: 10.1016/j.mbplus.2021.100057

23. Zinovkin R.A., Kondratenko N.D., Zinovkina L.A. Does Nrf2 play a role of a master regulator of mammalian aging? *Biochem. (Mosc).* 2022;87(12):1465–1476. doi: 10.1134/S0006297922120045

24. O'Rourke S.A., Shanley L.C., Dunne A. The Nrf2-HO-1 system and inflammaging. *Front. Immunol.* 2024;15:1457010. doi: 10.3389/fimmu.2024.1457010

25. Lee J., Jang J., Park S.M., Yang S.R. An update on the role of Nrf2 in respiratory disease: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8406. doi: 10.3390/ijms22168406

26. Yuan H., Xu Y., Luo Y., Wang N.X., Xiao J.H. Role of Nrf2 in cell senescence regulation. *Mol. Cell. Biochem.* 2021;476(1):247–259. doi: 10.1007/s11010-020-03901-9

27. George M., Tharakan M., Culberson J., Reddy A.P., Reddy P.H. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Ageing Res. Rev*. 2022;82:101756. doi: 10.1016/j.arr.2022.101756

28. Weihrauch T., Limberg M.M., Gray N., Schmelz M., Raap U. Neurotrophins: neuroimmune interactions in human atopic diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(7):6105. doi: 10.3390/ijms24076105

29. Hu Z.L., Luo C., Hurtado P.R., Li H., Wang S., Hu B., Xu J.M., Liu Y., Feng S.Q., Hurtado-Perez E., … Dai R.P. Brain-derived neurotrophic factor precursor in the immune system is a novel target for treating multiple sclerosis. *Theranostics.* 2021;11(2):715–730. doi: 10.7150/thno.51390

30. Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Wicher S.A., Manlove L.J., Roesler A., Fang Y.H., Roos C., Smith L., Miller J.D., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J.* 2019;33(2):3024–3034. doi: 10.1096/fj.201801002R

31. Hang P.Z., Ge F.Q., Li P.F., Liu J., Zhu H., Zhao J. The regulatory role of the BDNF/TrkB pathway in organ and tissue fibrosis. *Histol. Histopathol*. 2021;36(11):1133–1143. doi: 10.14670/HH-18-368

32. Wetmore C., Olson L. Neuronal and non-neuronal expression of neurotrophins and their receptors in sensory and sympathetic ganglia suggest new intercellular trophic interactions. *J. Comp. Neurol.* 1995;353(1):143–159. doi: 10.1002/cne.903530113

33. Crosson T., Bhat S., Wang J.C., Salaun C., Fontaine E., Roversi K., Herzog H., Rafei M., Blunck R., Talbot S. Cytokines reprogram airway sensory neurons in asthma. *Cell. Rep*. 2024;43(12):115045. doi: 10.1016/j.celrep.2024.115045

34. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in croatian adults with asthma. *J. Pers. Med.* 2020;10(4):189. doi: 10.3390/jpm10040189

35. Lommatzsch M., Schloetcke K., Klotz J., Schuhbaeck K., Zingler D., Zingler C., Schulte-Herbrüggen O., Gill H., Schuff-Werner P., Virchow J.C. Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171(2):115–120. doi: 10.1164/rccm.200406-758OC

36. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X., Holguin F., Wenzel S.E. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2015;53(6):844–852. doi: 10.1165/rcmb.2015-0015OC

37. Joachim R.A., Noga O., Sagach V., Hanf G., Fliege H., Kocalevent R.D., Peters E.M., Klapp B.F. Correlation between immune and neuronal parameters and stress perception in allergic asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2008;38(2):283–290. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02899.x

38. Pillai A., Bruno D., Sarreal A.S., Hernando R.T., Saint-Louis L.A., Nierenberg J., Ginsberg S.D., Pomara N., Mehta P.D., Zetterberg H., Blennow K., Buckley P.F. Plasma BDNF levels vary in relation to body weight in females. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e39358. doi: 10.1371/journal.pone.0039358

39. Molinari C., Morsanuto V., Ruga S., Notte F., Farghali M., Galla R., Uberti F. The role of BDNF on

aging-modulation markers. *Brain Sci.* 2020;10(5):285. doi: 10.3390/brainsci10050285

40. Nagahara A.H., Tuszynski M.H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2011;10(3):209–219. doi: 10.1038/nrd3366

41. Abdelkhalek K., Rhein M., Deest M., Buchholz V., Bleich S., Lichtinghagen R., Vyssoki B., Frieling H., Muschler M., Proskynitopoulos P.J., Glahn A. Dysregulated methylation patterns in exon IV of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in nicotine dependence and changes in BDNF plasma levels during smoking cessation. *Front. Psychiatry*. 2022;13:897801. doi: 10.3389/fpsyt.2022.897801

42. Bhang S.Y., Choi S.W., Ahn J.H. Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in smokers after smoking cessation. *Neurosci. Lett*. 2010;468(1):7–11. doi: 10.1016/j.neulet.2009.10.046

43. Xia H., Du X., Yin G., Zhang Y., Li X., Cai J., Huang X., Ning Y., Soares J.C., Wu F., Zhang X.Y. Effects of smoking on cognition and BDNF levels in a male Chinese population: Relationship with BDNF Val66Met polymorphism. *Sci*. *Rep*. 2019;9(1):217. doi: 10.1038/s41598-018-36419-8

44. Santoro A., Bientinesi E., Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res. Rev.* 2021;71:101422. doi: 10.1016/j.arr.2021.101422

45. Pawelec G., Bronikowski A., Cunnane S.C., Ferrucci L., Franceschi C., Fülöp T., Gaudreau P., Gladyshev V.N., Gonos E.S., Gorbunova V., … Cohen A.A. The conundrum of human immune system "senescence". *Mech. Ageing Dev*. 2020;192:111357. doi: 10.1016/j.mad.2020.111357

46. Roth-Walter F., Adcock I.M., Benito-Villalvilla C., Bianchini R., Bjermer L., Caramori G., Cari L., Chung K.F., Diamant Z., Eguiluz-Gracia I., … Stellato C. Metabolic pathways in immune senescence and inflammaging: Novel therapeutic strategy for chronic inflammatory lung diseases. An EAACI position paper from the Task Force for Immunopharmacology. *Allergy*. 2024;79(5):1089–1122. doi: 10.1111/all.15977

47. Ajoolabady A., Pratico D., Tang D., Zhou S., Franceschi C., Ren J. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and role in diseases. *Ageing Res. Rev*. 2024;101:102540. doi: 10.1016/j.arr.2024.102540

48. Rodrigues L.P., Teixeira V.R., Alencar-Silva T., Simonassi-Paiva B., Pereira R.W., Pogue R., Carvalho J.L. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;59:9–21. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.006

49. Martínez de Toda I., Ceprián N., Díaz-Del Cerro E., de la Fuente M. The role of immune cells in oxi-inflamm-aging. *Cells*. 2021;10(11):2974. doi: 10.3390/cells10112974

50. Kang J.Y., Choi H., Oh J.M., Kim M., Lee D.C. PM (2.5) induces pyroptosis via activation of the ROS/NF-κB signaling pathway in bronchial epithelial cells. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(9):1434. doi: 10.3390/medicina60091434

51. Drake L.Y., Roos B.B., Wicher S.A., Khalfaoui L., Nesbitt L.L., Fang Y.H., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Aging, brain-derived neurotrophic factor, and allergen-induced pulmonary responses in mice. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. 2025;328(2):L290–L300. doi: 10.1152/ajplung.00145.2024

52. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2019;56(2):219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1

53. Murtazina A., Adameyko I. The peripheral nervous system. *Development.* 2023;150(9):dev201164. doi: 10.1242/dev.201164

54. Nazarinia D., Behzadifard M., Gholampour J., Karimi R., Gholampour MEotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications. *Acta Neurol. Belg*. 2022;122(4):865–869. doi: 10.1007/s13760-022-01984-3

55. Rosenkranz M.A., Dean D.C., Bendlin B.B., Jarjour N.N., Esnault S., Zetterberg H., Heslegrave A., Evans M.D., Davidson R.J., Busse W.W. Neuroimaging and biomarker evidence of neurodegeneration in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2022;149(2):589–598.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.010

56. Dragunas G., Koster C.S., de Souza Xavier Costa N., Melgert B.N., Munhoz C.D., Gosens R., Mauad T. Neuroplasticity and neuroimmune interactions in fatal asthma. *Allergy.* 2025;80(2):462–473. doi: 10.1111/all.16373

57. Zhang W., Sun H.S., Wang X., Dumont A.S., Liu Q. Cellular senescence, DNA damage, and neuroinflammation in the aging brain. *Trends Neurosci.* 2024;47(6):461–474. doi: 10.1016/j.tins.2024.04.003

58. Rysanek D., Vasicova P., Kolla J.N., Sedlak D., Andera L., Bartek J., Hodny Z. Synergism of BCL-2 family inhibitors facilitates selective elimination of senescent cells. *Aging (Albany NY).* 2022;14(16):6381–6414. doi: 10.18632/aging.204207

59. Xie Y., He Y., Liang J., Liu J., Ke C., Mo X., Zeng C., Wang S., Chen X., Ao D., Tang J., Li W. SIRT5 alleviated eosinophilic asthma through ROS inhibition and Nrf2/HO-1 activation. *Inflammation*. 2025. doi: 10.1007/s10753-025-02257-w

60. Li K., Ji X., Tian S., Li J., Tian Y., Ma X., Li H., Zhang H., Chen C.T., Gu W. Oxidative stress in asthma pathogenesis: mechanistic insights and implications for airway smooth muscle dysfunction. *Cell Tissue Res*. 2025;400(1):17–34. doi: 10.1007/s00441-025-03953-7

61. Baird L., Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Mol. Cell. Biol.* 2020;40(13):e00099–20. doi: 10.1128/MCB.00099-20

62. Grosche J., Meissner J., Eble J.A. More than a syllable in fib-ROS-is: the role of ROS on the fibrotic

extracellular matrix and on cellular contacts. *Mol. Asp. Med.* 2018;63:30–46. doi: 10.1016/j.mam.2018.03.005

63. Adinolfi S., Patinen T., Jawahar Deen A., Pitkänen S., Härkönen J., Kansanen E., Küblbeck J., Levonen A.L. The KEAP1-NRF2 pathway: Targets for therapy and role in cancer. *Redox. Biol.* 2023;63:102726. doi: 10.1016/j.redox.2023.102726

64. Nguyen C.D., Yoo J., Hwang S.Y., Cho S.Y., Kim M., Jang H., No K.O., Shin J.C., Kim J.H., Lee G. Bee venom activates the Nrf2/HO-1 and TrkB/CREB/BDNF pathways in neuronal cell responses against oxidative stress induced by Aβ1-42. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1193. doi: 10.3390/ijms23031193

65. Soni R., Pankaj V., Roy S., Khairnar A., Shah J. Upregulation of the PI3K/AKT and Nrf2 pathways by the DPP-4 inhibitor sitagliptin renders neuroprotection in chemically induced Parkinson's disease mouse models. *ACS. Chem. Neurosci*. 2025;16(7):1402–1417. doi: 10.1021/acschemneuro.5c00112

66. Xu X., Sun X., Wan X., Chen X., Jiang X. Mitomycin induces alveolar epithelial cell senescence by down-regulating GSK3beta signaling. *Toxicol Lett*. 2021;352:61–69. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.09.015

67. Luan X., Cui C., Jiang J., Wang C., Li L., Li H., Xu C., Li L., Chi Y., Yan G. Salidroside Mitigates Airway Inflammation in Asthmatic Mice via the AMPK/Akt/GSK3β Signaling Pathway. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2022;183(3):326–336. doi: 10.1159/000519295

68. Zheng H., Yang Z., Xin Z., Yang Y., Yu Y., Cui J., Liu H., Chen F. Glycogen synthase kinase-3β: a promising candidate in the fight against fibrosis. *Theranostics*. 2020;10(25):11737–11753. doi: 10.7150/thno.47717

69. Sakuma R., Minato Y., Maeda S., Yagi H. Nrf2 phosphorylation contributes to acquisition of pericyte reprogramming via the PKCdelta pathway. *Neurobiol. Dis*. 2025;206:106824. doi: 10.1016/j.nbd.2025.106824

70. Díaz-Ruíz J.L., Macías-López A., AlcaláVargas F., Guevara-Chávez J.G., Mejía-Uribe A., Silva-Palacios A., Zúñiga-Muñoz A., Zazueta C., Buelna-Chontal M. Redox signaling in ischemic postconditioning protection involves PKCepsilon and Erk1/2 pathways and converges indirectly in Nrf2 activation. *Cell Signal.* 2019;64:109417. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109417

71. Xu Y., Yuan H., Luo Y., Zhao Y.J., Xiao J.H. Ganoderic acid D protects human amniotic mesenchymal stem cells against oxidative stress-induced senescence through the PERK/NRF2 signaling pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:8291413. doi: 10.1155/2020/8291413

72. Saleem S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease. *Pathol. Res. Pract*. 2024;254:155122. doi: 10.1016/j.prp.2024.155122

73. Shin M.G., Lee J.W., Han J.S., Lee B., Jeong J.H., Park S.H., Kim J.H., Jang S., Park M., Kim S.Y., … Kwon E.S., Bacteria-derived metabolite, methylglyoxal, modulates the longevity of *C. elegans* through TORC2/SGK-1/DAF-16 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(29):17142–17150. doi: 10.1073/pnas.1915719117

74. Lee H.S., Park H.W. Role of mTOR in the development of asthma in mice with cigarette smoke-induced cellular senescence. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2022;77(3):433–442. doi: 10.1093/gerona/glab303

75. Peng C., Xue L., Yue Y., Chen W., Wang W., Shen J. Duloxetine HCl alleviates asthma symptoms by regulating PI3K/AKT/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Inflammation.* 2023;46(6):2449–2469. doi: 10.1007/s10753-023-01892-5

76. Yao W., Lin S., Su J., Cao Q., Chen Y., Chen J., Zhang Z., Hashimoto K., Qi Q., Zhang J.C. Activation of BDNF by transcription factor Nrf2 contributes to antidepressant-like actions in rodents. *Transl. Psychiatry.* 2021;11(1):140. doi: 10.1038/s41398-021-01261-6

77. Reyes-Soto C.Y., Ramírez-Carreto R.J., Ortíz-Alegría L.B., Silva-Palacios A., Zazueta C., Galván-Arzate S., Karasu Ç., Túnez I., Tinkov A.A., Aschner M., … Santamaría A. S-Allylcysteine protects against excitotoxic damage in rat cortical slices via reduction of oxidative damage, activation of Nrf2/ARE binding, and BDNF preservation. *Neurotox. Res*. 2020;38(4):929–940. doi: 10.1007/s12640-020-00260-7

78. Cao Q., Zou Q., Zhao X., Zhang Y., Qu Y., Wang N., Murayama S., Qi Q., Hashimoto K., Lin S., Zhang J.C. Regulation of BDNF transcription by Nrf2 and MeCP2 ameliorates MPTP-induced neurotoxicity. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):267. doi: 10.1038/s41420-022-01063-9

Сведения об авторах:

Кытикова Оксана Юрьевна, д.м.н.,ORCID: 0000-0001-5018-0271, e-mail: kytikova@yandex.ru
Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2492-3198, e-mail: antonyukm@mail.ru
Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н, проф., ORCID: 0000-0002-6058-201X, e-mail: nauka@niivl.ru
Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., проф. РАН, ORCID 0000-0002-6413-9840, e-mail: vfdnz@mail.ru
Уксуменко Анна Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0615-7725, e-mail: anna_uksumenko@mail.ru
Сюникова Ксения Анатольевна, ORCID: 0009-0004-6443-7145, e-mail: ksenya-rose@mail.ru

Information about the authors:

Oxana Yu. Kytikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5018-0271, e-mail: kytikova@yandex.ru
Marina V. Antonyuk, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2492-3198,
e-mail: antonyukm@mail.ru
Tatyana P. Novgorodtseva, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6058-201,
e-mail: nauka@niivl.ru
Tatyana A. Grozdenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6413-9840,
e-mail: vfdnz@mail.ru
Anna A. Uksumenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0615-7725,
e-mail: anna_uksumenko@mail.ru
Kseniia A. Syunikova, ORCID: 0009-0004-6443-7145, e-mail: ksenya-rose@mail.ru

Поступила в редакцию 11.06.2025
После доработки 30.07.2025
После повторной доработки 06.11.2025
Принята к публикации 07.11.2025

Received 11.06.2025
Revision received 30.07.2025
Second revision received 06.11.2025
Accepted 07.11.2025

УДК 579.22 DOI: 10.18699/SSMJ20250608
Обзор литературы / Review article

Раневой микробиом: механизмы патогенности и межмикробные взаимодействия *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*

А.В. Луценко[1, 2], М.А. Самотруева[1], С.В. Поройский[1]

[1] *Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России*
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

[2] *Астраханский государственный технический университет*
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16/1

Резюме

Несмотря на обширный арсенал антибактериальных препаратов и разнообразие новых технологий лечения ран, с полным основанием можно утверждать, что проблема раневой инфекции не утратила своей актуальности. Как правило, у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ожирение, диабет, сенсорные нейропатии, аутоиммунные заболевания и др.) заживление раневых дефектов пролонгируется, что делает их особенно уязвимыми к инфекциям. Раневая инфекция служит одним из решающих факторов патогенеза хронических ран, связанных с увеличением числа полирезистентных бактериальных штаммов. Двумя наиболее распространенными раневыми патогенами являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Заживление ран опосредовано не только сложными скоординированными клеточными механизмами, но и воздействием раневого микробиома. Цель исследования – анализ механизмов патогенности и межмикробных взаимодействий *P. aeruginosa*и *S. aureus* в качестве значимого «инструмента» раневой инфекции для выявления приоритетных стратегий антимикробной терапии (комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапия, использование антимикробных пептидов и др.)**. Материал и методы.** Выполнен поиск и анализ научной литературы за 2018–2025 гг. в информационных ресурсах PubMed, eLIBRARY.RU, Europe PMC, Web of Science, КиберЛенинка. Поисковые запросы включали следующие сочетания слов: для русскоязычных публикаций – хроническая раневая инфекция; биопленки в хронических ранах, патофизиологические механизмы заживления ран; для англоязычных публикаций – chronic wound infection, biofilms in chronic wounds, pathophysiological mechanisms of wound healing, chronic wound infection bacteria, acute and chronic wounds, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, mechanisms of pathogenicity, virulent properties. **Результаты и их обсуждение.** В обзоре обобщены и представлены особенности инициации раневой инфекции, детерминанты вирулентности, патогенности, антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* и *S. aureus*, стратегии иммунного уклонения и особенности межмикробных взаимодействий. **Заключение.** Раневые инфекции представляют собой значительную глобальную угрозу из-за высоких показателей заболеваемости и смертности. *P. aeruginosa* и *S. aureus* по-прежнему являются наиболее распространенными патогенами, вызывающими раневые инфекции и образующими смешанные биопленки, которые препятствуют их восприимчивости как к антимикробным препаратам, так и к иммунной системе хозяина. Оба типа бактерий секретируют обширный спектр факторов вирулентности, включая токсины и ферменты, способствующие их прикреплению к раневой поверхности, и подавляют иммунный ответ хозяина, что приводит к дальнейшему повреждению тканей. Более того, пространственная организация, образованная этими патогенами, может влиять на их вирулентные свойства и является ключом к пониманию бактериальных взаимодействий внутри полимикробной биопленки. В настоящее время для решения проблемы роста мультирезистентных штаммов используются комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапия, антимикробные пептиды и др.

Ключевые слова: хронические раны, раневой микробиом, раневые биопленки, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, система «кворум-сенсинга», система эффлюксных насосов, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Луценко А.В., e-mail: ahrapova@yandex.ru

Для цитирования. Луценко А.В., Самотруева М.А., Поройский С.В. Раневой микробиом: механизмы патогенности и межмикробные взаимодействия *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus. Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):84–96. doi: 10.18699/SSMJ20250608

Wound microbiome: mechanisms of pathogenicity and intermicrobial interactions of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*

A.V. Lutsenko[1, 2], M.A. Samotrueva[1], S.V. Poroyskiy[1]

[1] *Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia*
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121

[2] *Astrakhan State Technical University*
414056, Astrakhan, Tatishcheva st., 16/1

Abstract

Despite the extensive arsenal of antibacterial drugs and the diversity of new wound treatment technologies, it is fair to say that the problem of wound infection has not lost its relevance. As a rule, in patients with concomitant diseases (obesity, diabetes, sensory neuropathies, autoimmune diseases, etc.), the healing of wound defects is prolonged, which makes them especially vulnerable to infections. Wound infection is one of the decisive factors in the pathogenesis of chronic wounds associated with an increase in the number of multiresistant bacterial strains. Two most common wound pathogens are *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Wound healing is mediated not only by complex coordinated cellular mechanisms, but also by the impact of the wound microbiome. Objective**.** Analysis of the mechanisms of pathogenicity and intermicrobial interactions of *P. aeruginosa* and *S. aureus* as a significant "instrument" of wound infection to identify priority strategies for antimicrobial therapy (combination antibacterial drugs, phage therapy, use of antimicrobial peptides etc.). **Material and methods**. A search and analysis of scientific literature for 2018-2025 was performed in the information resources PubMed, eLIBRARY.RU, Europe PMC, Web of Science, CyberLeninka. The search queries included the following combinations of words: for Russian-language publications - chronic wound infection; biofilms in chronic wounds, pathophysiological mechanisms of wound healing; for English-language publications - chronic wound infection, biofilms in chronic wounds, pathophysiological mechanisms of wound healing, chronic wound infection bacteria, acute and chronic wounds, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, mechanisms of pathogenicity, virulent properties. **Results and discussion**. The review summarizes and presents the mechanisms of initiation of wound infection, determinants of virulence, pathogenicity, antibiotic resistance of *P. aeruginosa* and *S. aureus*, immune evasion strategies and features of intermicrobial interactions. **Conclusions**. Wound infections pose a significant global threat due to high rates of morbidity and mortality. *P. aeruginosa* and *S. aureus* remain the most common pathogens causing wound infections and form mixed biofilms that hamper their susceptibility to both antimicrobials and the host immune system. Both types of bacteria secrete a broad spectrum of virulence factors, including toxins and enzymes that facilitate their attachment to the wound surface and suppress the host immune response, leading to further tissue damage. Moreover, the spatial organization formed by these pathogens can influence their virulence properties and is key to understanding bacterial interactions within polymicrobial biofilms. Currently, combination antibacterial drugs, phage therapy, antimicrobial peptides, etc. are used to solve the problem of the growth of multidrug-resistant strains.

Key words: chronic wounds, wound microbiome, wound biofilms, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, quorum sensing system, efflux pump system, antibiotic resistance.

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

Correspondence author. Lutsenko A.V., e-mail: ahrapova@yandex.ru

Citation. Lutsenko A.V., Samotrueva M.A., Poroyskiy S.V. Wound microbiome: mechanisms of pathogenicity and intermicrobial interactions of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus. Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):84–96. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250608

Введение

Многовековая история изучения раневого процесса берет свои истоки в Месопотамии примерно в 2500 г. до н. э. с шумерских глиняных табличек, описывающих «три жеста» процесса заживления ран – промывание, наложение повязки и перевязка. Однако и в настоящий момент, несмотря на многолетний опыт лечения, хронические раны, нередко замаскированные под коморбидные состояния, представляют собой «тихую» эпидемию, поражающую значительную часть населения мира и несущую серьезную угрозу общественному здравоохранению и экономике [1, 2]. Несмотря на обширный арсенал противо-

микробных препаратов и разнообразие новых технологий лечения ран, с полным основанием можно утверждать, что проблема раневой инфекции не утратила своей актуальности [3]. Как правило, у пациентов с сопутствующими заболеваниями (ожирение, диабет, сенсорные нейропатии, аутоиммунные заболевания и др.) заживление раневых дефектов пролонгируется, что делает их особенно уязвимыми к инфекциям [4].

Физиологическая реакция организма при нормальном заживлении включает множество структурированных механизмов, «сбой» которых может усложнить заживление и спровоцировать развитие хронических ран [5, 6], которые влекут за собой не только финансовые расходы, но и снижение подвижности, утрату способности выполнять повседневные задачи, депрессии и социальную изоляцию [7]. Более того, смертность многих пациентов с хроническими ранами в настоящее время соперничает со смертностью онкологических больных [8, 9].

Раневая инфекция служит одним из решающих факторов патогенеза хронических ран, связанных с увеличением числа полирезистентных бактериальных штаммов [10, 11]. Двумя наиболее распространенными раневыми патогенами являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus.* Обычно они становятся причиной возникновения полимикробной инфекции и проявляют высокую антибиотикорезистентность при совместном культивировании *in vitro* и в экспериментальном моделировании раневого процесса [10]. Заживление ран опосредовано не только сложными скоординированными клеточными механизмами, но и воздействием раневого микробиома. К настоящему моменту базовые клеточные и молекулярные механизмы репарации и регенерации (гемостаз, воспаление, пролиферация иремоделирование) детально изложены другими авторами, поэтому настоящая работа акцентирована на межмикробных взаимодействиях на примере раневых патогенов *P. aeruginosa* и *S. aureus* и роли их патогенного потенциала в генезе раневого процесса [7, 12].

Цель исследования – анализ механизмов патогенности и межмикробных взаимодействий *P. aeruginosa* и *S. aureus* в качестве значимого «инструмента» раневой инфекции для выявления приоритетных стратегий антимикробной терапии (комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапия, использование антимикробных пептидов и др.).

Материал и методы

Выполнен поиск и анализ научной литературы за 2018–2025 гг. в информационных ресурсах PubMed, eLIBRARY.RU, Europe PMC, Web of Science, КиберЛенинка. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: хронические раны, раневой микробиом, раневые биопленки, *P. aeruginosa*, *S. aureus,* система «кворум-сенсинга», система эффлюксных насосов, антибиотикорезистентность.

Результаты и их обсуждение

Раневая инфекция: механизм инициации

Раневая инфекция – процесс, возникающий в результате инвазии патогенной микрофлоры в ткани при дисбалансе защитных реакций организма, приводящий к нарушению заживления ран [13]. Риск развития раневой инфекции – индивидуальное и многофакторное явление, напрямую зависящее от видовых особенностей, патогенных свойств возбудителя, интенсивности микробной нагрузки и иммунной защиты организма-хозяина [14]. Раны обычно содержат сложные микробные ассоциации, состоящие из различных видов микроорганизмов, которые могут сосуществовать или, наоборот, конкурировать, воздействуя на вирулентные свойства отдельного возбудителя. При развитии раневого процесса каждый бактериальный агент проявляет свой индивидуальный вирулентный потенциал, поэтому важно оценивать степень вирулентности отдельных штаммов для выявления комменсалов и истинных патогенов, вызывающих инфекцию [4].

Несмотря на то что практически все раны колонизированы микроорганизмами, развитие инфекционного процесса не всегда вероятно [15, 16]. В одном случае микроорганизмы-комменсалы способствуют циркулированию и активации иммунных клеток, необходимых для регенерации, в другом, например, при дефектах иммунного ответа, становятся антибиотикорезистентными и проявляют вирулентность [15, 16]. Микробная контаминация поврежденной поверхности происходит, если физико-химические параметры раневой области благоприятны для пролиферации бактериальных клеток, в противном случае присутствие микроорганизмов не вызывает инфицирования раны. На данном этапе микроорганизмы-колонизаторы не обладают достаточными вирулентными свойствами для возникновения иммунного ответа и нарушения заживления [17].

Современные исследования содержат убедительные доказательства способности колонизирующей непролифицирующей микробиоты к смещению химического градиента раневого суб-

страта, тем самым подготавливая поврежденную область для внедрения и развития облигатных патогенов или микроорганизмов-комменсалов. Выживание и пролиферация колонизирующих микробных клеток в раневой области, в свою очередь, зависят от их количества, фенотипических и генетических характеристик, стратегий «ускользания» (формирование биопленки, выработка токсинов, факторы нейтрализации иммунного ответа) и распознавания иммунной системой организма [2, 18–20]. В случае, когда колонизирующие микроорганизмы реплицируются и инвазируют более глубокие слои раневого ложа, происходит изменение иммунного ответа с развитием местной инфекции [17].

Некоторые из наиболее распространенных групп микроорганизмов, обнаруживаемые как в острых, так и в хронических ранах, например, *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Cutibacterium* spp., являются представителями нормальной кожной микробиоты [21]. Однако в момент травматизации кожного барьера происходит активация патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), а также быстрое высвобождение сигналов повреждения (дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны, DAMPs) и большого количества разнообразных молекул, включая белки HMGB1, гиалуроновую кислоту, белки теплового шока, формилированные пептиды, АТФ, хроматин и нуклеосомы [22]. Причиной возникновения полимикробной инфекции обычно становятся *P. aeruginosa и S. aureus*, которые проявляют стойкую антибиотикорезистентность при экспериментальном моделировании раневого процесса [10].

Staphylococcus aureus, патогенные характеристики в контуре раневой инфекции

S. aureus, в частности метициллин-резистентный штамм (MRSA), является одним из самых распространенных внутрибольничных патогенов, на его долю приходится существенная часть инфекций кожи и мягких тканей и смертельных исходов [22, 23]. Среди стафилококков наиболее инвазивен *S. aureus* [24]. Распространенность изолятов *S. aureus* при открытых раневых инфекциях составляет 76,9 % [24, 25]. Некоторые из его штаммов обладают высокой вирулентностью и значительной генетической пластичностью, что позволяет им адаптироваться к любой антимикробной терапии. Глобальную проблему представляет устойчивость к пенициллину более 90 % штаммов *S. aureus*, аметициллин-резистентные изоляты, часто обсеменяющие послеоперационные раны, несут потенциальную угрозу для жизни [25, 26].

Уникальная способность штаммов *S. aureus* к проявлению резистентности связана с наличием в геноме высокодивергентных и пластичных мобильных генетических элементов (15 % от всего генома), таких как стафилококковые кассетные хромосомы (staphylococcal cassette chromosome, SCC), бактериофаги, интегроны, интегративные конъюгативные элементы, транспозоны и локусы патогенности [27]. Стафилококковая кассетная хромосома mec (aSCC mec) обусловливает выраженную устойчивость к антибиотикам у штаммов MRSA. Она активирует ген резистентности к антибиотикам *mecA*, кодирующий белок, который препятствует β-лактамным антибиотикам инактивировать транспептидазы, имеющие решающее значение для синтеза клеточной стенки [28]. Мобильные генетические элементы кодируют обширный диапазон генов резистентности и вирулентности, а также группу факторов патогенности, называемую «кластером иммунного уклонения» (IEC), тем самым способствуя появлению новых устойчивых патогенных штаммов [27, 29].

Несмотря на то, что *S. aureus* изначально входит в состав транзиторной микробиоты, возбудитель не классифицируется как облигатный патоген. Около 20 % здорового населения считаются его бессимптомными носителями, а раневые дефекты являются входными воротами [30, 31]. Механизмы иммунного уклонения, обеспечиваемые биопленками *S. aureus*, в значительной степени не известны, но предположительно вызваны маскировкой молекулярных сигнатур патогена [32].

Процесс инфицирования, как правило, опосредован двумя возможными механизмами – продукцией стаффилококковых токсинов и инвазией возбудителя в ткани и органы [30, 31]. Адгезия и персистенция микробных клеток возбудителя в раневом ложе усиливается экспрессией значительного количества ферментов и токсинов (протеаза, липазы, нуклеазы, гиалуронидазы, гемолизины, коллагеназа), создавая оптимальный субстрат для дальнейшей инвазии тканей [4]. Многие штаммы *S. aureus*, особенно MRSA, выделяют один или несколько различных стафилококковых экзотоксинов, включая стафилококковые энтеротоксины, наиболее важные патогенные компоненты, принадлежащие к семейству суперантигенов [33]. Сериновые протеазы, продуцируемые *S. aureus,* совмещают действие эксфолиативных токсинов, способствуя инвазии кожного покрова и, с другой стороны, несут функцию энтеротоксинов, вызывая хроническое воспаление в диабетических язвах [34]. В то же время, как показано в работе K. Shettigar et al., несмотря на схожесть маркеров

вирулентности и экспрессируемых токсинов у штаммов *S. aureus*, персистирующих в различных типах ран, при инфицировании диабетических язв патоген проявляет отличительные черты клональных линий и специфических детерминант вирулентности (TSST-1, лейкоцидины, энтеротоксины, эксфолиатины), определяющих течение раневого процесса и исход заживления [4].

Геномные исследования *S. aureus* позволили обнаружить высокий мутагенный потенциал, способствующий проявлению различных фенотипов иммунного уклонения [35]. Например, при внутриклеточной персистенции патогена активируется метаболически неактивный фенотип (атипичные колонии, SCV), не вызывающий иммунный ответ хозяина и устойчивый к антимикробной терапии [36]. Пептидная система «кворум-сенсинга», кодируемая регулятором вспомогательного гена *Agr*, позволяет клеткам возбудителя репрезентировать биологически выгодное поведение в зависимости от плотности популяции бактерий [37]. Индуцирование факторов вирулентности локусом *Agr,* включая секретирование α-токсина и лейкоцидинов, происходит с участием эффекторной молекулы RNAIII [38]. Ген *Agr* проявляется в комплексе со вторым регулятором *SarA*, выполняя контролирующую функцию экспрессии генов *SarA*. В то же время мутации любого из локусов являются причиной возникновения мутантных штаммов патогена, проявляющих слабые вирулентные свойства [37]. Экспрессия генов *Agr* и *SarA* играет определяющую роль на начальных стадиях инфекционного процесса, при этом у штаммов *S. aureus*, персистирующих при хронических инфекциях, выявлена мутация гена *Agr* [39]. В этом случае гены *Agr* и *SarA* активируют провоспалительные факторы, ингибирующие иммунный ответ хозяина и способствующие стойкому воспалению хронических ран. Возникший каскад реакций инициирует еще один регуляторный ген – альтернативный сигма-фактор *SigB*, ответственный за устойчивость к тепловому, окислительному и антибиотикорезистентному видам стресса и экспрессию генов, связанных с детерминантами вирулентности [40].

Различные штаммы *S. aureus* экспрессируют множество белков, ковалентно прикрепленных к пептидогликану клеточной стенки. Важную роль играет комплекс поверхностных протеинов MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules – микробные поверхностные компоненты, распознающие адгезивные матричные молекулы), связывающий фибронектин и коллаген, способствуя адгезии бактериальных клеток к раневому субстрату и уклонению от врожденных иммунных реакций макроорганизма. Данные структуры также распознают компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, ламинин, эластин) и гликопротеинов, которые подвергаются воздействию при разрушении тканевой мембраны и стимулируют внедрение патогена в клетки, не обладающие фагоцитарной активностью. Ферментные комплексы MSCRAMM (серины, протеаза, липопротеиназа) лизируют клеточные мембраны хозяина, способствуя дальнейшей инвазии возбудителя [34, 41].

Среди основных белков MSCRAMM выделяют поверхностный белок SdrD, ориентированный на колонизацию, прикрепление патогена к эпителиальным клеткам с последующими осложнениями. Показано, что SdrD ингибирует врожденное иммуноопосредованное уничтожение *S. aureus,* одновременно способствуя выживанию клеток возбудителя в кровеносной системе, однако на сегодняшний момент молекулярные механизмы этой стратегии выживания патогена не изучены [42]. Другой белок SdrE инициирует связывание фактора комплемента H, что также позволяет клеткам возбудителя уклоняться от иммунного надзора хозяина [43].

При формировании биопленок *S. aureus* запускается синтез полисахаридного межклеточного адгезина, экспрессируемого опероном межклеточной адгезии (IcaADBC), который кодирует три мембранных белка (IcaA, IcaD и IcaC) и один внеклеточный белок (IcaB) [23]. Также в процесс вовлекаются поверхностные белки – G, A, фибронектинсвязывающие белки. P. Neopane et al. выявили, что, чем выше адгезивные свойства и способность к биопленкообразованию (фенотип продуцента биопленки) у конкретного штамма *S. aureus*, тем большую патогенность он проявляет [23, 44]. Присутствие биопленок золотистого стафилококка в ранах различной этиологии (диабетические язвы, пролежни, трофические язвы венозной этиологии) подавляет реэпителизацию инфицированных тканей и значительно пролонгирует заживление. Кроме того, отслойка биопленки *S. aureus* способствует дальнейшему распространению раневой инфекции [23, 45].

Интенсивность экспрессии факторов вирулентности при стафилококковой инфекции может варьировать в зависимости от специфичности инфекционного процесса. Например, в исследовании R. Jacquet et al. обнаружено повышенное содержание протеаз Clp *S. aureus* в язвах у мышей с индуцированным диабетом в сравнении с эугликемическим контролем [46]. Известно, что протеазы Clp *S. aureus* принимают участие в адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды, биопленкообразовании и антибиотикорезистентности [34].

Другими авторами с помощью экспериментальной гипергликемии у мышей установлена повышенная восприимчивость к кожным инфекциям, вызванным штаммами *S. aureus* [46–48]. Показано, что избыточная экспрессия факторов вирулентности и хронизация инфекционного процесса в условиях гипергликемии опосредованы транспортерами глюкозы GlcA и GlcC, которые отсутствуют у коагулазоотрицательных стафилококков, но выявляются у других штаммов *S. aureus* [47]. Кроме того, доказано, что гипергликемия сопровождается нарушенной экспрессией и сигнализацией простагландина E265, подавляющего фагоцитоз клеток патогена в инфицированных тканях [48].

Pseudomonas aeruginosa, анализ раневого потенциала

P. aeruginosa, ключевой патоген раневых дефектов различной этиологии, принадлежит к группе ESKAPE-патогенов, карбапенем-резистентные штаммы включены в «критическую» группу возбудителей, что обусловлено развитием антибиотикорезистентности [49]. Хроническая раневая инфекция, вызываемая *P. aeruginosa*, сопровождается интенсивным воспалением и длительным заживлением в связи с высокой антибиотикорезистентностью возбудителя и повышенной способностью к формированию биопленок [34, 50]. Появление антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* зависит в первую очередь от множественных внутренних и приобретенных механизмов устойчивости, включая опосредованное биопленкой образование полирезистентных персистирующих клеток [49]. Наличие биопленки в настоящее время признано основной причиной хронических инфекций с сохраняющейся патологией, несмотря на антибактериальную терапию и постоянную индукцию защитных реакций организма [51].

В качестве модельного организма *P. aeruginosa* служит одним из наиболее подходящих бактериальных видов для изучения фундаментальных механизмов коммуникации системы «кворум-сенсинга», регулирующей разнообразные механизмы вирулентности (внеклеточные протеазы, хелаторы железа, экспрессия эффлюксного насоса, биопленкообразование, роевая подвижность, ускользание от иммунных реакций организма [49]. Штаммы *P. aeruginosa* весьма неоднородны по своему генотипу, факторам вирулентности и физиологическим характеристикам. Общей чертой всех клинических вирулентных штаммов является наличие у них особого белкового комплекса – бактериальной системы секреции III типа (T3SS). Инжектосома T3SS функционирует как проводник, позволяя *P. aeruginosa* напрямую вносить эффекторные токсины в цитоплазму хозяина для модификации клеточных процессов. У *P. aeruginosa* идентифицировано четыре секретируемых эффектора III типа, вызывающих некротическую цитотоксичность в эукариотических клетках (ExoU), индукцию апоптоза (ExoS, ExoT), ингибирование цитокинеза в эпителиальных клетках (ExoT) и функционирующих как фактор отека (ExoY) [49, 52].

Прочная внешняя мембрана возбудителя сдерживает поглощение молекул антибиотиков, а различные порины способствуют невосприимчивости и активному эффлюксу ряда антибиотиков (тетрациклина, норфлоксацина, β-лактамов, карбапенемов), формированию и прикреплению биопленки. Согласно многочисленным исследованиям, главным консервативным механизмом развития антибиотикорезистентности остается система эффлюксных насосов [49]. В работе М.Э. Иванова и соавт. подробно изложены характеристики представителей шести известных суперсемейств эффлюксных насосов у *P. aeruginosa*: MFS (Major Facilitator Superfamily), MATE (Multidrug and Toxic Compound Extrusion), ABC (ATP-Binding Cassette), SMR (Small Multidrug Resistance), RND (Resistance Nodulation-Division), PACE (Proteobacterial Antimicrobial Compound Efflux) [53].

Внутриклеточные ферментные системы патогена также способствуют проявлению лекарственной устойчивости. В настоящее время у *P. aeruginosa* выявлено три основных фермента – аминогликозидфосфотрансфераза (APH), аминогликозидацетилтрансфераза (AAC) и аминогликозиднуклеотидтрансфераза (ANT), проявляющих мощную резистентную активность по отношению к различным типам антибиотиков, изменяя их химическую структуру. У различных штаммов патогена обнаружено более 50 ферментов, и данный список продолжает неуклонно расти [49, 54].

Образование биопленок у *P. aeruginosa* является наиболее типичной стратегией приобретения адаптивной устойчивости к антибиотикам. Известно, что мембранные микровезикулы (outer membrane vesicles, OMV), контролируемые QS-системами, усиливают гидрофобность клеточной оболочки и повышают способность к биопленкообразованию. Несмотря на тот факт, что для подавления инвазии клеток патогена необходима хорошо сбалансированная воспалительная реакция, чрезмерный воспалительный процесс провоцирует прогрессирование инфекции, тяжелое повреждение тканей и высокую смертность

[51, 55]. E.S. Gloag et al., воссоздав экспериментальную модель ожоговой раны у свиней, продемонстрировали эволюционную динамику мутантных штаммов *P. aeruginosa* с преобладанием колоний фенотипического варианта (rugose small colony variant). Полногеномное секвенирование раневых изолятов *P. aeruginosa* позволило установить драйверные мутации в хемосенсорной системе Wsp, стимулирующие появление субпопуляций бактерий биопленочного фенотипа [56].

Еще более примечательно то, что один и тот же вид бактерий может провоцировать различные симптомы заболеваний в зависимости от клинических условий, например, локализоваться в очагах инфекции в течение длительного времени без системного распространения. S.J. Morgan et al. обнаружили у раневых изолятов *P. aeruginosa* дефекты генов, ответственных за способность к биопленкообразованию, и другие вирулентные свойства. Геномный анализ выявленных мутантных фенотипов возбудителя позволил предположить, что некоторые факторы вирулентности не являются ключевыми в инфицировании раневого ложа и не определяют выживаемость клеток после развития хронической инфекции. По мнению авторов, способность к анаэробному росту и устойчивость к окислительному стрессу представляют собой более функционально важные детерминанты бактериальной инвазии и инфицирования раневого субстрата по сравнению с образованием биопленок [57].

Следовательно, можно предположить, что помимо биопленкообразования различные факторы вирулентности, используемые штаммами *P. aeruginosa* для развития хронических инфекций в ранах, являются индивидуальными и специфичными для каждого организма или раневой среды [57]. Течение инфекции так или иначе опосредует химический состав раневого субстрата; так, например, обнаружено, что низкий уровень L-аргинина в ожоговых ранах мышей активизирует проявление подвижного фенотипа штаммов *P. aeruginosa,* а дополнительное введение L-аргинина препятствует системному распространению патогена, способствуя выживаемости животных [58].

Иммунный статус макроорганизма оказывает прямое воздействие на возникновение, развитие и последствия инфекционного процесса, и в то же время специфичность данного процесса регламентируется функциональной организацией возбудителя и детерминантами его патогенности. Поэтому необходимо детальное изучение взаимосвязи, регуляторных механизмов и особенностей действия факторов патогенности в отношении каждого отдельного макроорганизма [59, 60]. Таким образом, можно резюмировать, что понимание биологии определенного возбудителя и молекулярных механизмов его факторов вирулентности являются ключевыми в разработке новых терапевтических агентов и стратегий, направленных на борьбу с конкретным патогенным штаммом [61].

Межмикробные взаимодействия S. aureus и P. aeruginosa в раневом субстрате

Современные данные свидетельствуют о том, что патогенность бактерий усиливается при полимикробном инфицировании, и в таком случае выздоровление требует больше времени, чем при заражении монокультуральными инфекциями. В настоящий момент приобретают актуальность исследования *in vitro* и *in vivo*, сфокусированные на межвидовых взаимодействиях *S. aureus* и *P. aeruginosa* в смешанных биопленках [62]. В то же время не существует единого мнения об антагонистическом или мутуалистическом характере взаимодействия этих бактериальных видов в физиологических субстратах [63].

При первоначальной колонизации *P. aeruginosa* проявляет выраженный антагонизм по отношению к *S. aureus* за счет секреции широкого спектра антистафилококковых молекул и протеаз, ингибирующих рост и пролиферацию клеток *S. aureus*. Данный процесс вызывает метаболический переход *S. aureus* к анаэробному типу обмена веществ, в который вовлекаются сидерофоры и ингибитор цепи переноса электронов (2-гептил-4-гидроксихинолин-N-оксид (HQNO)), что, в конечном итоге, приводит к снижению жизнеспособности клеток *S. aureus* [62]. Однако взаимодействие между видами может быть и симбиотическим, например, секреция альгината *P. aeruginosa* оказывает защитное действие на *S. aureus* [64]. В анаэробных условиях штаммы *S. aureus* способны адаптироваться к факторам вирулентности *P. aeruginosa* путем интенсивного биопленкообразования и формирования атипичных колоний [62]. В свою очередь подобное взаимодействие наделяет *S. aureus* выраженной невосприимчивостью к антимикробной терапии бета-лактамами, гликопептидами, аминогликозидами и макролидами [62]. Кроме того, рамнолипиды HQNO и LasA15, продуцируемые *P. aeruginosa,* подавляют развитие антибиотикорезистентности у клинических изолятов *S. aureus* [63, 64].

Известно, что экзопродукты *P. aeruginosa* стимулируют синтез каротиноидных пигментов, что еще сильнее повышает вирулентность *S. aureus* [63]. С другой стороны, при совместном культивировании *in vitro* HQNO, Pel и Psl и пиоцианин

вызывают гибель клеток *S. aureus* [65]. Кроме того, *S. aureus* поддерживает колонизацию и патогенность *P. aeruginosa,* подавляя фагоцитоз последнего клетками макроорганизма. Существует предположение, что в случае развития хронической инфекции штаммы *P. aeruginosa* моделируют эволюционную стратегию поддержания популяции клеток *S. aureus* для эффективного подавления иммунного ответа хозяина. *P. aeruginosa* персистируют в присутствии токсин-продуцирующих штаммов *S. aureus* при раневых инфекциях. Более того, мутантные штаммы *P. aeruginosa* со сниженной антистафилококковой способностью обычно изолируются у пациентов с хроническими инфекциями различной этиологии [63].

P.M. Alves et al. обнаружили явное мутуалистическое взаимодействие между *S. aureus* и *P. aeruginosa* при полимикробной инфекции, приводящее к дифференцированному иммунному ответу и повышению вирулентности. Однако при анализе отделяемого раневых дефектов выявлена четкая сегрегация двух патогенных видов, что еще раз свидетельствует о взаимодействии между *S. aureus* и *P. aeruginosa* только на ранней стадии инфицирования с целью выживания клеток и взаимного усиления вирулентных свойств, после чего бактерии развиваются в разных областях раневого ложа независимо друг от друга [66]. Следует подчеркнуть, что *P. aeruginosa* локализуется глубже, чем *S. aureus*, и продуцирует факторы вирулентности, которые поддерживают стабильный и постоянный воспалительный статус [67].

Заключение

Раневые инфекции представляют собой значительную глобальную угрозу из-за высоких показателей заболеваемости и смертности. Инфекции ожоговых, хирургических ран и незаживающие трофические язвы ежегодно становятся причиной летального исхода. Высокая полимикробная нагрузка препятствует заживлению и способствует появлению штаммов, устойчивых к антибиотикам, по сравнению с одновидовыми биопленками [34, 68].

Раневые патогены обладают специализированными механизмами, которые позволяют адаптироваться к защитным реакциям хозяина. Несмотря на известные антагонистические взаимодействия между *S. aureus* и *P. aeruginosa*, они по-прежнему являются наиболее распространенными патогенами, вызывающими раневые инфекции и образующими смешанные биопленки, которые препятствуют их восприимчивости как к антимикробным препаратам, так и к иммунной системе хозяина [10, 62]. Оба типа бактерий секретируют обширный спектр факторов вирулентности, включая токсины и ферменты, способствующие их прикреплению к раневой поверхности, и подавляют иммунный ответ хозяина, что приводит к дальнейшему повреждению тканей [69]. Более того, пространственная организация, образованная этими патогенами, может влиять на их вирулентные свойства и является ключом к пониманию бактериальных взаимодействий внутри полимикробной биопленки. Основная гипотеза заключается в том, что оба микроорганизма, конкурирующие за один и тот же ресурс, присутствуют, но занимают разные области раны, не взаимодействуя [65, 67]. По мере развития исследований в данном направлении, персонализированные стратегии, направленные на уникальный микробный пейзаж ран различной этиологии, могут повысить точность и эффективность антимикробной терапии [34]. К настоящему моменту альтернативные подходы к решению проблемы роста мультирезистентных штаммов включают комбинированные антибактериальные препараты, фаготерапию, использование антимикробных пептидов и др. [70]. Например, N.M. Coronado-Álvarez et al. выявили перспективность комбинации фосфомицина и даптомицина в отношении инфекций, вызываемых штаммами *S. aureus* [71]. Результаты экспериментов *in vitro* позволили установить эффективность комбинированных препаратов, содержащих даптомицин или ванкомицин в сочетании с другими антибиотиками (например, цефтаролин), против *S. aureus* [70].

В работе C. Rezzoagli et al. исследован потенциал комбинирования противовирулентных соединений галлия и фуранона C-30, являющихся ингибиторами сидерофоров и системы «кворум-сенсинга», с клинически значимыми антибиотиками ципрофлоксацином, колистином, меропенемом и тобрамицином, направленными против *P. aeruginosa.* Авторы обнаружили, что данное сочетание противомикробных агентов имеет синергетический эффект и препятствует развитию резистентных изолятов *P. aeruginosa* [72].

Еще одним инновационным методом борьбы с возникновением бактериальной устойчивости является терапия бактериофагами [70]. V.C. Lerdsittikul et al. изучили свойства нового стафилококкового фага VL10, выделенного из образцов городских сточных вод в Бангкоке (Таиланд), и установили, что бактериофаг обладает литической активностью (выявлен лизис 79,06 % исследованных штаммов *S. aureus),* ингибирует биопленки MRSA, способствует повышению выживаемости

личинок *G. mellonella*, инфицированных MRSA, что доказывает видоспецифичность фага VL10 и подтверждает его перспективность для фаговой терапии [73]. В другой работе [74] бактериофаги против *P. aeruginosa,* полученные из сточных вод (Тебриз, Иран), были инкапсулированы в гидрогелевую матрицу раневого покрытия, приготовленную из полимеров альгината натрия и карбоксиметилцеллюлозы. Антимикробное действие нескольких вариантов покрытия (содержащее только фаги, только ципрофлоксацин, комбинацию фагов и ципрофлоксацин, только гидрогель) исследовалось *in vitro* и *in vivo* при моделировании раневой инфекции на мышах. Результаты экспериментов выявили, что варианты гидрогелей, содержащих только фаги или только антибиотик, проявляют аналогичные противомикробные свойства, однако первый эффективнее восстанавливает область раневого дефекта; наилучшие результаты заживления показало покрытие, содержащее фаг и ципрофлоксацин, что указывает на синергетический эффект данных антибактериальных агентов.

Альтернативой традиционным антибиотикам для борьбы с множественной лекарственной устойчивостью патогенов являются антимикробные пептиды, вызывающие лизис и механическую деструкцию микробных клеток посредством электростатических взаимодействий, тем самым блокируя резистентные свойства бактерий [70, 75]. C. Li et al. предложили новые антимикробные пептиды, содержащие фрагменты интерферона I из *Aristicluthys nobilia* и ингибирующие гены биопленкообразования (*spa, hld* и *sdrC*) и другие факторы вирулентности у штаммов MRSA. Как заявляют авторы, полученные антимикробные пептиды не имеют побочных эффектов и могут успешно применяться при лечении инфекций, вызываемых MRSA [76]. Другими исследователями разработан антимикробный пептид 6K-F17, способный эффективно разрушать биопленки *P. aeruginosa,* усиливать бактерицидную активность тобрамицина и не проявляющий гемолитические и цитотоксические свойства [77].

Таким образом, детальный анализ и понимание механизмов патогенности и межмикробных взаимодействий *P. aeruginosa* и *S. aureus*, знание биологии возбудителей, а также современные достижения в разработке приоритетных стратегий борьбы с мультирезистентными штаммами являются ключевыми аспектами эффективной антимикробной терапии раневой инфекции.

Список литературы/References

1. Ahmad W., Aquil Z., Alam S.S. Historical background of wound care. *Hamdan Medical Journal*. 2020;13(4):189–195. doi: 10.4103/HMJ.HMJ_37_20
2. Sen C.K. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(2):39–48. doi: 10.1089/wound.2019.0946
3. Drago F., Gariazzo L., Cioni M., Trave I., Parodi A. The microbiome and its relevance in complex wounds. *Eur. J. Dermatol*. 2019;29(1):6–13. doi: 10.1684/ejd.2018.3486
4. Shettigar K., Murali T.S. Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic footi nfection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;39(12):2235–2246. doi: 10.1007/s10096-020-03984-8
5. Baron J.M., Glatz M., Proksch E. Optimal support of wound healing: New Insights. *Dermatology*. 2020;236(6):593–600. doi: 10.1159/000505291
6. Цибулевский А.Ю., Дубовая Т.К., Демьяненко И.А. Моделирование заживления ран кожи. Крым. ж. эксперим. и клин. мед. 2020;10(4):64–71. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71

Tsibulevsky A.Yu., Dubovaya T.K., Demyanenko I.A. Models of wound healing. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine.*2020;10(4):64–71. [In Russian]. doi: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-64-71
7. Ellis S., Lin E. J., Tartar D. Immunology of wound healing. *Curr. Dermatol. Rep.* 2018;7(4):350–358. doi: 10.1007/s13671-018-0234-9
8. Las Heras K., Igartua M., Santos-Vizcaino E., Hernandez R.M. Chronic wounds: Current status, available strategies and emerging therapeutic solutions. *J. Control Release*. 2020;328:532–550. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.09.039
9. Bowers S., Franco E. Chronic wounds: evaluation and management. *Am. Fam. Physician*. 2020;101(3):159–166.
10. Sachdeva C., Satyamoorthy K., Murali T.S. Microbial interplay in skin and chronic wounds. *Current Clini. Microbiol. Rep*. 2022;9(3):21–31. doi: 10.1007/s40588-022-00180-4
11. Луценко А.В., Ясенявская А.Л., Самотруева М.А. Молекулярные механизмы противомикробной защитной стратегии бактериальной клетки. *Рос. мед.-биол. вестн.* 2025;33(1):133–144. doi: 10.17816/PAVLOVJ569343

Lutsenko A.V., Yasenyavskaya A.L., Samotrueva M.A. Molecular mechanisms of antimicrobial defense strategy of bacterial cell. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika Ivana Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2025;33(1):133–144. [In Russian]. doi: 10.17816/PAVLOVJ569343

12. Peña O.A., Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2024;25(8):1–18. doi: 10.1038/s41580-024-00715-1

13. Maheswary T., Nurul A.A., Fauzi M.B. The insights of microbes' roles in wound healing: A comprehensive review. *Pharmaceutics.* 2021;13(7):981. doi: 10.3390/pharmaceutics13070981

14. di Domizio J., Belkhodja C., Chenuet P., Fries A., Murray T., Mondéjar P.M., Demaria O., Conrad C., Homey B., Werner S., Speiser D. E., Ryffel B., Gilliet M. The commensal skin microbiota triggers type I IFN-dependent innate repair responses in injured skin. *Nat. Immunol*. 2020;21(9):1034–1045. doi: 10.1038/s41590-020-0721-6

15. Uberoi A., Bartow-McKenney C., Zheng Q., Flowers L., Campbell A., Knight S.A.B., Chan N., Wei M., Lovins V., Bugayev J., … Grice E.A. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host Microbe*. 2021;29(8):1235–1248.e8. doi: 10.1016/j.chom.2021.05.011

16. Flowers L., Grice E.A. The skin microbiota: balancing risk and reward. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):190–200. doi: 10.1016/j.chom.2020.06.017

17. Yuriko F., Chua H., Phe K., Lee E.P., Brown C.A. Infectious diseases management in wound care settings: common causative organisms and frequently prescribed antibiotics. *Adv. Skin Wound Care*. 2022;35(10):535–543. doi: 10.1097/01.ASW.0000855744.86686.ea

18. Robert A.Q., Comstock W., Zhang T., Morton J.T., Silva R., Tran A., Aksenov A., Nothias L.F., Wangpraseurt D., Melnik A.V., … Dorrestein P.C. Niche partitioning of a pathogenic microbiome driven by chemical gradients. *Sci. Adv*. 2018;4(9):eaau1908. doi: 10.1126/sciadv.aau1908

19. Walter J., Maldonado-Gómez M.X., Martínez I. To engraft or not to engraft: an ecological framework for gut microbiome modulation with live microbes. *Curr. Opin Biotechnol*. 2018;49:129–139. doi: 10.1016/j.copbio.2017.08.008

20. Tomic-Canic M., Burgess J.L., O˙ Neill K.E., Strbo N., Pastar N. Skin microbiota and its interplay with wound healing. *Am. J. Clin. Dermatol*. 2020;21(Suppl 1):36–43. doi: 10.1007/s40257-020-00536-w

21. Harris-Tryon T.A., Grice E.A. Microbiota and maintenance of skin barrier function. Science. 2022;376(6596):940–945. doi: 10.1126/science.abo0693

22. Cheung G.Y.C., Bae J.S., Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus. Virulence*. 2021;12(1):547–569. doi: 10.1080/21505594.2021.1878688

23. Neopane P., Nepal H.P., Shrestha R., Uehara O., Abiko Y. In vitro biofilm formation by *Staphylococcus aureus* isolated from wounds of hospital-admitted patients and their association with antimicrobial resistance. *Int. J. Gen. Med.* 2018;11:25–32. doi: 10.2147/IJGM.S153268

24. Mlynarczyk-Bonikowska B., Kowalewski C., Krolak-Ulinska A., Wojciech M. Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus. Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(15):8088. doi: 10.3390/ijms23158088

25. Rasmi A.H., Ahmed E.F., Darwish A.M.A., Gad G.F.M. Virulence genes distributed among *Staphylococcus aureus* causing wound infections and their correlation to antibiotic resistance. *BMC Infect. Dis*. 2022;22(1):652. doi: 10.1186/s12879-022-07624-8

26. Коваленко Т., Сиротников Д., Штанюк Е. Общая терапия инфекций хирургических ран, вызванных метициллинрезистентным золотистым стафилококком. Влияние β-лактамных антибиотиков на метициллин резистентный золотистый стафилококк. *Norwegian J. Development of the Intern. Sci*. 2021;(57-1):16–18.

Kovalenko T., Sirotnikov D., Shtanyuk E. General therapy of surgical wound infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The effect of β-lactam antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Norvezhskiy zhurnal razvitiya mezhdunarodnoy nauki = Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021;57-1:16–18. [In Russian].

27. Bitrus A.A., Peter O.M., Abbas M.A., Goni M.D. *Staphylococcus aureus*: A review of antimicrobial resistance mechanisms. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*. 2018;4(2):43–54. doi: 10.17582/journal.vsrr/2018/4.2.43.54

28. Wang F.D., Wu P.F., Chen S.J. Distribution of virulence genes in bacteremic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from various sources. *J. Microbiol. Immunol. Infect*. 2019;52(3):426–432. doi: 10.1016/j.jmii.2019.01.001

29. Тихомиров Т.А., Дмитренко О.А., Федорова Н.И., Тихомиров А.А., Короткий Н.Г. Анализ распространенности у больных атопическим дерматитом и здоровых детей *Staphylococcus aureus*, несущего гены лейкотоксинов и «кластера иммунного уклонения» (IEC). *Педиатрия.* 2019;98(3):93–98. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-93-98

Tikhomirov T.A., Dmitrenko O.A., Fedorova N.I., Tikhomirov A.A., Korotkiy N.G. Analysis of the prevalence of *Staphylococcus aureus* carrying leukotoxin genes and the "immune evasion cluster" (IEC) in patients with atopic dermatitis and healthy children. *Pediatriya = Pediatrics.* 2019;98(3):93–98. [In Russian]. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-93-98

30. Reygaert W.C. Antimicrobial resistance mechanisms *of Staphylococcus aureus. In: Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Ed. A. Nendez-Vilas. V. 1. Formatex, 2013, Badajoz. P. 297–305.

31. Буйлова И.А., Савкина М.В., Саяпина Л.В., Кривых М.А., Обухов Ю.И. Оценка совре-

менного состояния фармацевтической разработки противостафилококковых профилактических препаратов *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2024;101(4):560–572. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-512

Builova I.A., Savkina M.V., Sayapina L.V., Krivykh M.A., Obukhov Yu.I. Assessment of the current state of pharmaceutical development of anti-staphylococcal prophylactic drugs. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(4):560–572. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-512

32. Giulieri S.G., Baines S.L., Guerillot R., Seemann T., Gonçalves da Silva A., Schultz M., Massey R.C., Holmes N.E., Stinear T.P., Howden B.P. Genomic exploration of sequential clinical isolates reveals a distinctive molecular signature of persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Genome Med*. 2018;10(1):65. doi: 10.1186/s13073-018-0574-x

33. Tam K., Torres V.J. *Staphylococcus aureus* secreted toxins and extracellular enzymes. *Microbiol. Spectr*. 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018

34. Uberoi A., McCready-Vangi A., Grice E.A. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. *Nat. Rev. Microbiol*. 2024;22(8):1–15. doi: 10.1038/s41579-024-01035-z

35. Howden B.P., Giulieri S.G., Lung W.F.T., Baines S.L., Sharkey L.K., Lee G.Y.H., Hachani A., Monk I.R., Stinear T.P. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023;21(6):380–395. doi: 10.1038/s41579-023-00852-y

36. Lee J., Zilm P.S., Kidd S.P. Novel research models for *Staphylococcus aureus* small colony variants (SCV) development: co-pathogenesis and growth rate. *Front. Microbiol*. 2020;11:321. doi: 10.3389/fmicb.2020.00321

37. Tan L., Li S.R., Jiang B., Hu X.M., Li S. Therapeutic targeting of the *Staphylococcus aureus* accessory gene regulator *(agr)* system. *Front. Microbiol*. 2018;9:55. doi: 10.3389/fmicb.2018.00055

38. Huyen K.B.L., Gonzalez C.D., Pascreau G., Bordeau V., Cattoir V., Liu W., Bouloc P., Felden B., Chabelskaya S. A small regulatory RNA alters *Staphylococcus aureus* virulence by titrating RNAIII activity. *Nucleic. Acids. Res*. 2021;49(18):10644–10656. doi: 10.1093/nar/gkab782

39. Suligoy C.M., Lattar S.M., Noto Llana M., Gonzales C.D., Alvarez L.P., Robinson D.A., Gomez M.I., Buzzola F.R., Sordelli D.O. Mutation of Agr is associated with the adaptation of *Staphylococcus aureus* to the host during chronic osteomyelitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2018;8:18. doi: 10.3389/fcimb.2018.00018

40. Peng Q., Tang X., Dong W., Sun N., Yuan W. A review of biofilm formation of *Staphylococcus aureus* and its regulation mechanism. *Antibiotics (Basel)*. 2022;12(1):12. doi: 10.3390/antibiotics12010012

41. Foster T.J. Surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol. Spectr*. 2019;7(4):10.1128/microbiolspec.gpp3-0046-2018.

42. Askarian F., Uchiyama S., Valderrama J.A., Ajayi C., Sollid J.U.E. , van Sorge N.M., Nizet V., van Strijp J.A.G., Johannessen M. Serine-aspartate repeat protein D increases *Staphylococcus aureus* virulence and survival in blood. *Infect. Immun*. 2017;85(1):e00559-16. doi: 10.1128/IAI.00559-16

43. Zhang Y., Wu M., Hang Y., Wang C., Yang Y., Pan W., Zang J., Zhang M., Zhang X. *Staphylococcus aureus* SdrE captures complement factor H's C-terminus via a novel 'close, dock, lock and latch'mechanism for complement evasion. *Biochem. J*. 2017;474(10):1619–1631. doi: 10.1042/BCJ20170085

44. Kalan L.R., Meisel J.S., Loesche M.A., Horwinski J., Soaita I., Chen I., Uberoy A., Gardner S.E. Grice E.A. Strain and species-level variation in the microbiome of diabetic wounds is associated with clinical outcomes and therapeutic efficacy. *Cell Host Microbe*. 2019;25(5):641–655.e5. doi: 10.1016/j.chom.2019.03.006

45. Harika K., Shenoy V.P., Narasimhaswamy N., Chawla K. Detection of biofilm production and its impact on antibiotic resistance profile of bacterial isolates from chronic wound infections. *J. Glob. Infect. Dis*. 2020;12(3):129–134. doi: 10.4103/jgid.jgid_150_19

46. Jacquet R., LaBauve A.E., Akoolo L., Patel S., Alqarzaee A A., WongFok T., Lung T., Poorey K., Stinear T.P., Thomas V.C., Meagher R.J., Parker D. Dual gene expression analysis identifies factors associated with *Staphylococcus aureus* virulence in diabetic mice. *Infect. Immun*. 2019;87(5):e00163-19. doi: 10.1128/IAI.00163-19

47. Thurlow L.R., Stephens A.C., Hurley K.E., Richardson A.R. Lack of nutritional immunity in diabetic skin infections promotes *Staphylococcus aureus* virulence. *Sci. Adv*. 2020;6(46):eabc5569. doi: 10.1126/sciadv.abc5569

48. Klopsfenstein N., Hibbs K., Blackman A., Serezani C.H. Prostaglandin E2 production is required for phagocyte CXCR2-mediated skin host defense in obese and hyperglycemic mice. *Preprint at bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.10.02.510554

49. Qin S., Xiao W., Zhou C., Pu Q., Deng X., Lan L., Liang H., Song X., Wu M. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics. *Signal. Transduct. Target Ther.* 2022;7(1):199. doi: 10.1038/s41392-022-01056-1

50. Malone M., Bjarnsholt T., McBain A.J., James G.A., Stoodley P., Leaper D., Tachi M., Schultz G., Swanson T., Wolcott R.D. The prevalence of biofilms in chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of published data. *J. Wound Care*. 2017;26(1):20–25. doi: 10.12968/jowc.2017.26.1.20

51. Moser C., Jensen P.Q., Thomsen K., Kolpen M., Rybtke M., Lauland A.S., Trqstrup H., Tolker-Nielsen T. Immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections. *Front. Immunol*. 2021;12:625597. doi: 10.3389/fimmu.2021.625597

52. Wood T.E., Howard S.A., Förster A., Nolan L.M., Manoli E., Bullen N.P., Yau H.C.L., Hachani A., Hayward R.D., Whitney J.C., … Filloux A. The *Pseudomonas aeruginosa* T6SS delivers a periplasmic toxin that disrupts bacterial cell morphology. *Cell. Rep*. 2019;29(1):187–201.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.094

53. Иванов М.Э., Фурсова Н.К., Потапов В.Д. Суперсемейства эффлюксных насосов *Pseudomonas aeruginosa* (обзор литературы). *Клин. лаб. диагност.* 2022;67(1):53–58. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58

Ivanov M.E., Fursova N.K., Potapov V.D. *Pseudomonas aeruginosa* efflux pump superfamily (review of literature). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2022;67(1):53–58. [In Russian]. doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-1-53-58

54. Subedi D., Vijay A.K., Willcox M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa:* an ocular perspective. *Clin. Exp. Optom.* 2018;101(2):162–171. doi: 10.1111/cxo.12621

55. Cooke A.C., Florez C., Dunshee E.B., Lieber A.D., Terry M.L., Light C.J., Schertzer J.W. P*seudomonas quinolone* signal-induced outer membrane vesicles enhance biofilm dispersion in *Pseudomonas aeruginosa*. *mSphere.* 2020;5(6):e01109–20. doi: 10.1128/mSphere.01109-20

56. Gloag E.S., Marshall C.W., Snyder D., Lewin G.R., Harris J.S., Santos-Lopez A., Chaney S.B., Whiteley M., Cooper V.S., Wozniak D.J. *Pseudomonas aeruginosa* interstrain dynamics and selection of hyperbiofilm mutants during a chronic infection. *MBio*. 2019;10(4):e01698–19. doi: 10.1128/mBio.01698-19

57. Morgan S.J., Lippman S.I., Bautista G.E., Harrison J.J., Harding C.L., Gallagher L.A., Cheng A.C., Siehnel R., Ravishankar S., Usui M.L., … Singh P.K. Bacterial fitness in chronic wounds appears to be mediated by the capacity for high-density growth, not virulence or biofilm functions. *PLoS Pathogens*. 2019;15(3):e1007511. doi: 10.1371/journal.ppat.1007511

58. Everett J., Turner K., Cai Q., Gordon V., Whiteley M., Rumbaugh K. Arginine is a critical substrate for the pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* in burn wound infections. *MBio*. 2017;8(2): 02160-16. doi: 10.1128/mBio.02160-16

59. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Бондаренко Н.Л., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Алешкин А.В., Борисова А.Ю., Овсянникова Е.Г., … Махмудов Р.С. Механизмы приобретения вирулентности условно-патогенными микроорганизмами и формирования пула нозокомиальных штаммов в микробиоценозах слизистых открытых полостей. *Астрах. мед. ж.* 2018;13(2):17–31. doi: 10.17021/2018.13.2.17.31

Karaulov A.V., Afanasyev S.S., Aleshkin V.A., Bondarenko N.L., Voropaeva E.A., Afanasyev M.S., Nesvizhsky Yu.V., Aleshkin A.V., Borisova A.Yu., Ovsyannikova E.G., … Makhmudov R.S. Mechanisms of virulence acquisition of opportunistic microorganisms and nosocomial strains pool formation in mucosal microbiocenoses of open cavities of the body. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2018;13(2):17–31. [In Russian]. doi: 10.17021/2018.13.2.17.31

60. Бурова Л.А., Тотолян А.А. Основные факторы патогенности *Streptococcus pyogenes*. *Инфекц. и иммунитет.* 2022;12(1):33–50. doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723

Burova L.A., Totolyan A.A. Major pathogenicity factors of *Streptococcus pyogenes*. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(1):33–50. [In Russian]. doi: 10.15789/2220-7619-MPF-1723

61. Leitão J.H. Microbial virulence factors. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(15):5320. doi: 10.3390/ijms21155320

62. Trizna E.Y., Yarullina M.N., Baidamshina D.R., Mironova A.V., Akhatova F.S., Rozhina E.V., Fakhrullin R.F., Khabibrakhmanova A.M., Kurbangalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Bidirectional alterations in antibiotics susceptibility in *Staphylococcus aureus – Pseudomonas aeruginosa* dual-species biofilm. *Sci. Rep*. 2020;10(1):14849. doi: 10.1038/s41598-020-71834-w

63. Landa G., Clarhaut J., Buyck J., Mendoza G., Arruebo M., Tewes F. Impact of mixed *Staphylococcus aureus – Pseudomonas aeruginosa* biofilm on susceptibility to antimicrobial treatments in a 3D in vitro model. *Sci. Rep*. 2024;14(1):27877. doi: 10.1038/s41598-024-79573-y

64. Radlinski L., Rowe S.E., Kartchner L.B., Maile R., Cairns B.A., Vitko N.P, Gode C.J., Lachiewicz A.M., Lachiewicz A.M., Wolfgang M.C., Conlon B.P. *Pseudomonas aeruginosa* exoproducts determine antibiotic efficacy against *Staphylococcus aureus*. *PLoS Biol.* 2017;15(11):e2003981. doi: 10.1371/journal.pbio.2003981

65. Pouget C., Dunyach-Remy C., Bernardi T., Provot C., Tasse J., Sotto A., Lavigne J.P. A relevant wound-like in vitro media to study bacterial cooperation and biofilm in chronic wounds. *Front. Microbiol*. 2022;13:705479. doi: 10.3389/fmicb.2022.705479

66. Alves P.M., Al-Badi E., Withycombe C., Jones P.M., Purdy K.J., Maddocks S.E., Interaction between *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is beneficial for colonisation and pathogenicity in a mixed biofilm. *Pathog. Dis*. 2018;76(1). doi: 10.1093/femspd/fty003

67. Pouget C., Dunyach-Remy C, Magnan C., Pantel A., Sotto A., Lavigne J.P. Polymicrobial biofilm or-

ganization of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in a chronic wound environment. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(18):10761. doi: 10.3390/ijms231810761

68. Anju V.T., Busi S., Imchen M., Kumavath R., Mohan M.S., Salim S.A., Subhaswaraj P., Dyavaiah M. Polymicrobial infections and biofilms: clinical significance and eradication strategies. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(12):1731. doi: 10.3390/antibiotics11121731

69. Cavallo I., Sivori F., Mastrofrancesco A., Abril E., Pontone M., di Domenico E.G., Pimpinelli F. Bacterial biofilm in chronic wounds and possible therapeutic approaches. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):109. doi: 10.3390/biology13020109

70. Mulani M.S., Kamble E.E., Kumkar S.N., Tawre M.S., Pardesi K.R. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Front. Microbiol*. 2019;10:539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539

71. Coronado-Álvarez N.M., Parra D., Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomycin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. Ed)*. 2019;37(1):4–10. doi: 10.1016/j.eimc.2018.05.009

72. Rezzoagli C., Archetti M., Mignot I., Baumgartner M., Kümmerli R. Combining antibiotics with antivirulence compounds can have synergistic effects and reverse selection for antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Biol*. 2020;18(8):e3000805. doi: 10.1371/journal.pbio.3000805

73. Lerdsittikul V., Apiratwarrasakul S., Atithep T., Withatanung P., Indrawattana N., Pumirat P., Chaiwattanarungruengpaisan S., Thongdee M. Isolation and characterisation of a novel Silviavirus bacteriophage promising antimicrobial agent against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Sci. Rep*. 2024;14(1):9251. doi: 10.1038/s41598-024-59903-w

74. Shafigh K.F., Hesari F.S., Aminifazl M.S., Skurnik M., Gholadze S., Zarrini G. Design of phage-cocktail–containing hydrogel for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* – infected wounds. *Viruses*. 2023;15(3):803. doi: 10.3390/v15030803

75. Pfalzgraff A., Brandenburg K., Weindl G. Antimicrobial peptides and their therapeutic potential for bacterial skin infections and wounds. *Front. Pharmacol*. 2018;9:281. doi: 10.3389/fphar.2018.00281

76. Li C., Zhu C., Ren B., Yin X., Shim S.H., Gao Y., Zhu J., Zhao P., Liu C., Yu R., Xia X., Zhang L. Two optimized antimicrobial peptides with therapeutic potential for clinical antibiotic-resistant S*taphylococcus aureus*. *Eur. J. Med. Chem*. 2019;183:111686. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111686

77. Beaudoin T., Stone T.A., Glibowicka M., Adams C., Yau Y., Ahmadi S., Bear C.E., Grasemann H., Waters V., Deber C.M. Activity of a novel antimicrobial peptide against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Sci. Rep*. 2018;8(1):14728. doi: 10.1038/s41598-018-33016-7

Сведения об авторах:

Луценко Анна Викторовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8423-3351, e-mail: ahrapova@yandex.ru
Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID:0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru
Поройский Сергей Викторович, д.м.н., ORCID: ORCID:0000-0001-6990-6482, e-mail: poroyskiy@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Lutsenko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8423-3351, e-mail: ahrapova@yandex.ru
Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru
Sergey V. Poroyskiy, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6990-6482, e-mail: poroyskiy@mail.ru

Поступила в редакцию 09.06.2025
После доработки 03.09.2025
Принята к публикации 10.10.2025

Received 09.06.2025
Revision received 03.09.2025
Accepted 10.10.2025

УДК 612.017.2:613.99:618.17 DOI: 10.18699/SSMJ20250609
Обзор литературы / Review article

Роль иммунорегуляторных белков крови в репродуктивном здоровье женщин, проживающих в условиях северных и арктических территорий

К.О. Пашинская, А.В. Самодова

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова УрО РАН
163020, г. Архангельск, Никольский пр., 20

Резюме

Представлен обзор литературы, выполненный с использованием информационных баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar и PubMed за период 2000–2025 гг. Критерием отбора явилась информация о роли иммунорегуляторных белков крови в репродуктивном здоровье женщин, проживающих на северных и арктических территориях. Представлены современные данные о роли трансферрина, гаптоглобина, иммуноглобулинов, липопротеинов при физиологической беременности, бесплодии, самопроизвольных родах. У женщин зрелого возраста, проживающих на северных и арктических территориях, повышение концентрации трансферрина, гаптоглобина, IgM влияет на содержание иммунокомпетентных клеток, цитокинов и внеклеточного пула рецепторов, а снижение содержания апопротеинов B, A-I обусловливает недостаточность антиоксидантной, противовоспалительной защиты организма. Ослабление антиоксидантной защиты и дерегуляция иммунного ответа способствуют повышению риска для репродуктивного здоровья женщин северных и арктических территорий, включая нарушение менструально-овариального цикла и осложнение беременности. Изучение роли белков крови, обладающих иммунорегуляторными, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, в оценке репродуктивного здоровья женщин является перспективным направлением.

Ключевые слова: трансферрин, гаптоглобин, иммуноглобулины, липопротеины, апопротеины, женщины, Арктика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований ФГБУН 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. Пашинская К.О., e-mail: pashinscaya_ko@fciarctic.ru

Для цитирования. Пашинская К.О., Самодова А.В. Роль иммунорегуляторных белков крови в репродуктивном здоровье женщин, проживающих в условиях северных и арктических территорий. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):97–107. doi: 10.18699/SSMJ20250609

The role of immunoregulatory blood proteins in the reproductive health of women living in the Northern and Arctic territories

K.O. Pashinskaya, A.V. Samodova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163020, Arkhangelsk, Nikolskiy ave., 20

Abstract

A literature review is presented using the eLIBRARY.RU, Google Scholar and PubMed information databases for the period 2000–2025. The selection criterion was information on the role of immunoregulatory blood proteins in the reproductive health of women living on the Northern and Arctic territories. The article presents modern data on the role of transferrin, haptoglobin, immunoglobulins, and lipoproteins in physiological pregnancy, infertility, and spontaneous labor. In middle-aged women living on northern and arctic territories, increase of transferrin, haptoglobin, IgM

concentrations affect the content of immunocompetent cells, cytokines, and the extracellular pool of receptors, while low levels of apoproteins B, A-I cause insufficient antioxidant and anti-inflammatory protection in the body. Decrease in antioxidant protection and deregulation of the immune response contribute to the increase in reproductive health risks in women living in northern and arctic regions, including menstrual and ovarian cycle disorders and pregnancy complications. The study of the role of blood proteins with immunoregulatory, anti-inflammatory, and antioxidant properties in assessing women's reproductive health is a promising area.

Key words: transferrin, haptoglobin, immunoglobulins, lipoproteins, apoproteins, women, Arctic.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the fundamental scientific research program of the N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences "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. Pashinskaya K.O., e-mail: pashinscaya_ko@fciarctic.ru

Citation. Pashinskaya K.O., Samodova A.V. The role of immunoregulatory blood proteins in the reproductive health of women living in the Northern and Arctic territories. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6): 97–107. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250609

Введение

Репродуктивная система женщин восприимчива к воздействию природных факторов северных и арктических территорий, что проявляется нарушением репродуктивного здоровья, овариально-менструального цикла, течения беременности и развитием гинекологических заболеваний. Для Европейской и Азиатской части Арктической зоны РФ характерно снижение численности населения, рождаемости, откладывание деторождения, увеличение среднего возраста при рождении ребенка и ухудшение общего, репродуктивного здоровья женщин с увеличением частоты ранних репродуктивных потерь [1–4]. Согласно данным службы государственной статистики, для Архангельской области характерны естественная убыль, снижение рождаемости, уменьшение доли трудоспособного населения, сдерживающие рост рождаемости [5].

Исследования, посвященные репродуктивному здоровью женщин, проживающих в условиях Севера, проводятся в разных странах. У женщин северных территорий Нидерландов нарушение репродуктивного здоровья связано с ановуляцией, бесплодием, неблагоприятным исходами беременности [6]. В Гренландии осложнения беременности возникают чаще, чем у жительниц других регионов Арктики. Исследования в области репродуктивного здоровья требуют расширения, учитывая экологические и культурные условия в циркумполярной зоне [7]. Фактически не изученной остается проблема репродуктивного здоровья коренных жителей Севера и Арктики. У женщин коренных национальностей в условиях Севера и Арктики наблюдается негативные исходы беременности, более высокий уровень младенческой смерти, что объясняется суровыми климатическими условиями, географической удаленностью от медицинских учреждений, нехваткой лекарств, низким качеством продуктов питания, различиями культурных традиций [8]. Сохранение и укрепление репродуктивного здоровья жителей северных и арктических территорий является одной из актуальных задач. Нарушение репродуктивного здоровья женщин в условиях Севера и Арктики обусловлено эндокринными, метаболическими, иммунологическими изменениями [9, 10].

Гаптоглобин, трансферрин, липопротеины, иммуноглобулины имеют важное значение в обеспечении физиологических адаптационных реакций в условиях Севера и Арктики, связанных с эритропоэзом, обменом железа, метаболизмом и иммунным гомеостазом [11–14]. У населения северных и арктических территорий установлено изменение содержания белков крови со снижением концентрации альбуминов и повышением уровня β-глобулинов (трансферрин, липопротеины низкой и очень низкой плотности) и γ-глобулинов (иммуноглобулинов) [11, 15–17]. Белки крови информативны в оценке репродуктивного здоровья женщин и рисков беременности. Уделяется внимание изучению роли иммунорегуляторных белков (α2-макроглобулина, лактоферрина, α2-гликопротеина, протеина А) в механизмах оплодотворения и вынашивания беременности [18]. Повышение уровня белков крови, ассоциированное с развитием воспалительной реакции, является предиктором нарушения репродуктивного здоровья. Так, у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и при

отрицательных результатах экстракорпорального оплодотворения наблюдаются изменения состава белков с повышением концентраций α2-макроглобулина, α1-антитрипсина и общего белка в крови и снижением содержания альбумина в фолликулярной жидкости до минимальных значений [19].

Цель обзора – рассмотреть роль иммунорегуляторных белков крови (гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, липопротеинов) в репродуктивном здоровье женщин, в том числе проживающих в условиях северных и арктических территорий. Обзор литературы подготовлен с баз данных eLIBRARY.RU, Google Scholar и PubMed.

Трансферрин и гаптоглобин

В условиях высоких широт происходит активация факторов, индуцируемых гипоксией, усиливая транскрипцию генов белков, участвующих в обмене железа: гаптоглобина, трансферрина, рецептора к трансферрину для обеспечения адаптации к гипоксии [20]. В репродуктивном возрасте железо играет важную роль в физиологических процессах, таких как эритропоэз, энергетический обмен, функционирование нервной и иммунной систем. Женщины репродуктивного возраста подвержены развитию железодефицитного состояния во время менструации, беременности и родов в силу возрастающей потребности в железе [21], которая возникает при развитии фолликула вследствие быстрой пролиферации клеток и усиленной выработки стероидов. Трансферрин вырабатывается и синтезируется самими гранулезными клетками и, таким образом, метаболизм железа влияет на созревание фолликула и овуляцию [22]. Дефицит железа обнаруживается у женщин с нарушениями фертильности, он способствует бесплодию, самопроизвольным родам на недоношенном сроке беременности, рождению маловесных детей [23, 24].

Трансферрин обеспечивает перенос железа плоду через плаценту посредством связывания с рецептором на мембране микроворсинок плаценты с поглощением транспортного комплекса железа. Процесс передачи железа нарастает параллельно увеличению веса плода. С 28–32-й недели гестации происходит основная плацентарная передача железа со снижением содержания резервного железа у женщины [23, 25]. Анемия у плода всегда менее выражена благодаря компенсаторному механизму увеличения экспрессии плацентарных белков, которые играют ключевую роль в транспорте железа. Показана экспрессия планцентарного трансферрина в экстраваскулярном цитотрофобласте базальной пластинки плаценты, плодных оболочках и амниотическом эпителии. Фетальный трансферрин доставляет железо, которое затем либо используется плодом, поступая в его кровоток, либо запасается в плаценте в форме ферритина [26]. Эффективность переноса железа к плоду в значительной степени определяется состоянием маточно-плацентарного комплекса, включая кровоток и функциональную активность плаценты [27].

В период физиологической беременности наблюдается повышение уровня трансферрина в крови на 35–50 %, достигая максимальных значений с 30-й по 34-ю неделю беременности. При осложнении беременности (гестоз, эклампсия) концентрация трансферрина в крови снижается [23, 28]. Для оценки клеточного дефицита железа, особенно в условиях повышенной эритропоэтической активности, рекомендуется определение концентрации растворимого рецептора к трансферрину. Данный показатель не подвержен влиянию инфекционных процессов, воспалительных реакций, половой принадлежности или возраста. Существует способ прогнозирования развития латентного дефицита железа на ранних сроках беременности при концентрации в сыворотке крови трансферрина более 3,60 г/л, трансферриновых рецепторов более 11,0 мг/л и ферритина менее 30,0 нг мл [29]. Важно учитывать, что повышение содержания трансферрина в крови приводит к изменению в свертывающей системе крови, вызывая гиперкоагуляцию, развитие которой во время беременности приводит к микротромбозу сосудов хориона или плаценты и, в конечном итоге, к выкидышу или преждевременным родам [30, 31].

Гаптоглобин, трансферрин совместно участвуют в хранении и транспортировке железа во внутриутробной среде в соответствии с их биологическими свойствами. Содержание гаптоглобина увеличивается в 2 раза с ранних сроков гестации и на протяжении всей физиологической беременности, снижаясь при развитии гестоза [28, 32]. Увеличение концентрации трансферрина и гаптоглобина обеспечивает адаптацию организма женщин, способствуя поддержанию гомеостаза в изменившихся внутренних условиях при беременности и обеспечивая нормальное развитие плода [28]. Трансферрин и гаптоглобин проходят через плаценту, однако белковый состав крови пупочной артерии имеет ряд отличий от белкового спектра крови женщины: наблюдается нарастание концентрации общего белка, альбуминов, достоверно снижается концентрация глобулинов, что свидетельствует о том, что плод сам активно синтезирует белки [28, 33].

Уменьшение содержания трансферрина и

гаптоглобина может быть обусловлено их потреблением в качестве антиоксидантов. Так, чрезмерная выработка фетального гемоглобина плацентой приводит к развитию преэклампсии и увеличению потребности в эндогенных белках, связывающих гем. В свободной форме фетальный гемоглобин способствует окислительному повреждению плацентарно-кровянного барьера. Связывание внеклеточного гемоглобина реализуется гаптоглобином, α1-микроглобулином, гемопексином. Однако установлено, что фенотип гаптоглобина не связан с развитием преэклампсии [34].

Обычно экспрессия гаптоглобина подавлена при рождении с повышением его уровня до соответствующего взрослого в течение первого года жизни. Обнаружение экспрессии гаптоглобина при рождении в пуповинной крови может служить биомаркером антенатального воздействия воспаления, инфекции и раннего неонатального сепсиса. Воспалительный процесс является определяющим фактором, запускающим экспрессию гаптоглобина [35, 36]. Определение содержания в крови гаптоглобина, антитромбина III, С-реактивного белка позволяет с высокой вероятностью диагностировать внутриутробные инфекции [37]. Кроме того, уровень гаптоглобина в крови из пуповины используется для прогнозирования возникновения желтухи у новорожденных; гемолиз эритроцитов у них сопровождается снижением концентрации гаптоглобина, гемопоэксина и повышением уровня билирубина [38].

Трансферрин и гаптоглобин во время беременности важны в качестве белков, обладающих иммунорегуляторными свойствами. Трансферрин, вырабатываемый плацентой модулирует эндокринную функцию культуры трофобластов, повышая секрецию прогестерона, который, в свою очередь, обеспечивает нормальную имплантацию, поддержание беременности и нормальные роды. Гаптоглобин участвует в иммунных реакциях, связанных с репродуктивной функцией человека, подавляя реакцию матери на бластоцисту и в процессах раннего эмбрионального развития [35, 39].

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины в рамках целостного организма участвуют в гомеостатических, межмолекулярных и межклеточных взаимодействиях [14]. Нарушение репродуктивного здоровья обусловлено увеличением уровня аутоантител. У женщин репродуктивного возраста могут развиваться аутоиммунные реакции, которые влияют на репродуктивный процесс, включая оогенез, имплантацию и беременность [40, 41]. Секреция аутоантител у практически здоровых людей ограничивается преимущественно синтезом IgM без заметного переключения на синтез IgG [14]. Установлено повышение концентрации IgM, IgA и IgG у здоровых женщин с самопроизвольным прерыванием беременности [41, 42]. Антитела IgM, IgA, IgG к фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормону выявляются у женщин с преждевременной недостаточностью яичников и ассоциированы с бесплодием. Наличие антител IgG к хорионическому гонадотропину человека ассоциируется с самопроизвольным прерыванием беременности, плацентарной недостаточностью, угрожающими преждевременными родами. Антитела к прогестерону являются независимым фактором риска ранней потери беременности. Наличие антиспермальных антител препятствует оплодотворению яйцеклетки и имплантации эмбриона [41, 42].

Одним из механизмов развития аутоиммунного заболевания является преобладание гуморального ответа. Антифосфолипидный синдром – иммунный процесс образования аутоантител, взаимодействующих с фосфолипидами клеточных мембран. Антифосфолипидные антитела задерживают процесс образования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта, обусловливая недостаточность имплантации, задержку роста трофобласта [41, 42].

Репродуктивная функция контролируется комплексом механизмов, определяющих иммунный фон для имплантации зародыша, роста и созревания плаценты, а также органогенеза плода – во время беременности у женщины возникает иммунная толерантность [43]. В-лимфоциты, продуцирующие иммуноглобулины, содержатся в эндометрии, в полости матки, в жидкости маточных труб. Количество В-лимфоцитов возрастает с продукцией избытка цитотоксических иммуноглобулинов (IgG1, IgG2, IgA1, IgM) при хроническом эндометрите [44]. Помимо синтеза иммуноглобулинов В-лимфоциты участвуют в выработке цитокинов, регуляции Т-клеточных реакций. Гонадотропный гормон увеличивает продукцию ими IL-10 и антител. Синтез иммуноглобулинов обеспечивает эффективность иммунной защиты женщины и плода от инфекционных агентов [43].

Важной функцией В-лимфоцитов является подавление иммунных реакций, что способствует поддержанию толерантности. Функциональная активность В-лимфоцитов зависит от микроокружения, определяемого цитокинами и гормонами. Анализ лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки плаценты выявил снижение относительного содержания В-лимфоцитов CD19+ и

$CD20^+$ по сравнению с периферической кровью. В то же время при физиологическом течении беременности наблюдается увеличение фракции CD5-позитивных B1-лимфоцитов в децидуальной ткани, что может указывать на усиление иммунного барьера плаценты; повышение их количества в периферической крови и лейкоцитарном инфильтрате децидуальной оболочки плаценты при преэклампсии определяется усилением выработки аутоантител, что обусловлено неоднозначностью функциональных свойств B1-лимфоцитов при различном микроокружении плаценты [45]. Нарушение дифференцировки В-лимфоцитов обусловливает повышение выработки аутоантител, оказывающих повреждающее действие на репродуктивную систему и определяющих снижение фертильности [46].

Липопротеины, апопротеины

У жителей северных и арктических территорий формируется «северный тип метаболизма», обеспечивающий целесообразный уровень гомеостаза. В организме человека устанавливается соотношение между липопротеинами низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности. Благоприятным типом липидного обмена у жителей Севера и Арктики является повышенное содержание ЛПВП и низкая концентрация в крови общего холестерина, триглицеридов (ТГ) и ЛПНП. Функция системы транспорта липидов во многом определяется структурными белками липопротеинов – апопротеинами, которые позволяют более точно оценить липидный профиль [47].

Метаболические нарушения имеют высокую распространенность у женщин репродуктивного возраста и негативно сказываются на репродуктивной функции [48]. Существует причинно-следственная связь между повышенным содержанием ЛПНП и риском бесплодия у женщин. Липидный обмен влияет на развитие фолликулов, созревание ооцитов и функцию гормонов яичников. Низкий уровень ЛПВП считается независимым фактором риска снижения фертильности у женщин [49, 50]. Нарушения липидного обмена могут способствовать развитию и прогрессированию СПКЯ, эндометриоза, бесплодия и гинекологических видов рака. Распространенность эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста составляет около 10 %, и от 5 до 50 % – среди бесплодных женщин. У женщин с эндометриозом повышен уровень ТГ, общего холестерина, ЛПНП и снижено содержание тестостерона [51]. Установлено 13 биомаркеров в крови и моче, связанных с эндометриозом: концентрация ТГ, кальция, АлАТ, урата, ЛПНП, ЛПВП, апопротеинов В и А, эстрадиола, тестостерона, гамма-глутамилтрансферазы, альбумина, общего белка [52].

Дислипидемия – низкий уровень ЛПВП, высокий уровень ТГ, общего холестерина, ЛПНП – является наиболее распространенным нарушением обмена веществ при СПКЯ. Увеличение содержания ТГ тормозит созревание фолликулов, влияет на развитие яйцеклеток. При СПКЯ установлено снижение экспрессии 105 белков, связанных с организацией митохондрий, трансмембранным транспортом ионов, выработкой предшественников метаболитов и энергии, цепью переноса электронов, метаболизмом АТФ, окислительным фосфорилированием, активацией лейкоцитов, участвующих в иммунном ответе, получением энергии путем окисления органических соединений, клеточным дыханием; в висцеральной жировой ткани, ткани яичников, клетках гранулезы снижено содержание апопротеина A-I, что способствует нарушению выработки стероидных гормонов [53].

Во время беременности происходят изменения в метаболизме, которые влияют на ее исход. Первые 6 месяцев беременности характеризуются повышением уровней липидов на фоне увеличения потребления пищи матерью. Напротив, в последний триместр беременности усиливается катаболизм липидов за счет увеличения активности липопротеинлипазы в жировой ткани под влиянием инсулина, прогестерона, кортизола, пролактина, эстрогена и лептина. Изменения липидного обмена обусловлены перестройкой организма женщин для создания условий для развития и роста плода [54].

Установлена связь преждевременных родов с повышенным уровнем ТГ, ЛПНП в крови матери. Увеличение концентрации ТГ и снижение содержания ЛПВП свидетельствуют о снижении антиоксидантной способности в фолликулярной жидкости у женщин с избыточной массой тела. Более высокий уровень ЛПВП связан с уменьшением риска выкидыша, что опосредовано их противовоспалительной и антиоксидантной ролью [55]. Таким образом, оценка липидного обмена является важным инструментом для прогнозирования рисков, влияющих на репродуктивное здоровье женщин.

Влияние гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, липопротеинов на иммунный гомеостаз женщин, проживающих в условиях северных и арктических территорий

У женщин, проживающих на северных и арктических территориях РФ (на примере

Архангельской, Мурманской областей и архипелага Шпицберген), установлено повышение относительно референсных пределов содержания трансферрина (кроме случаев отрицательного влияния определенных факторов на его уровень), ассоциированное со снижением содержания активированных Т-лимфоцитов с мембранным рецептором к трансферрину ($CD71^+$) и увеличением концентрации свободного рецептора к трансферрину (sCD71), что свидетельствует об ослаблении иммунного резерва и снижении способности иммунной системы к адекватной активации в ответ на внешние стимулы [56, 57]. Особенности генетического распределения гаптоглобина в арктической популяции приводят к росту концентрации этого белка у женщин, проживающих в Арктической зоне, которое связано с увеличением уровня агрегации эритроцитов и активизацией лимфоцитов, повышением концентрации компонентов внеклеточного пула рецепторов [57, 58].

У женщин, проживающих в условиях Севера и Арктики, гуморальный иммунный ответ смещен в сторону повышения концентрации IgM при уменьшении содержания IgA, IgG и ослаблении клеточного иммунитета, связанного со снижением уровня зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-лимфоцитов с рецептором к трансферрину ($CD71^+$) [57, 59]; липидтранспортная система характеризуется увеличением концентрации ЛПНП, уменьшением содержания апопротеинов В и А-I, ЛПВП, указывая на ослабление антиоксидантной защиты организма; нарушена регуляция иммунитета, что выражается в увеличении количества натуральных киллеров $CD3^-CD16^+$ [57, 59].

Развитие окислительного стресса, изменения в эндокринной системе, метаболические нарушения, ослабление иммунной защиты приводят к изменениям менструально-овариального цикла, развитию воспалительных заболеваний, гестозов, преждевременных родов и других нарушений репродуктивной функции женщин, проживающих в условиях северных и арктических территорий [60].

Заключение

Риски нарушения репродуктивного здоровья у женщин, проживающих на северных и арктических территориях, связаны со снижением антиоксидантной защиты, дерегуляцией иммунного ответа. Изменение концентраций гаптоглобина, трансферрина, иммуноглобулинов, липопротеинов, апопротеинов выявлены у женщин при физиологической беременности, бесплодии, невынашивании, самопроизвольных родах. Причины повышения и понижения относительно физиологических пределов содержания белков крови и механизмы, лежащие в основе вызываемых ими эффектов, активно изучаются. Полученные данные могут быть использованы для идентификации терапевтических мишеней, направленных на лечение бесплодия и предупреждения репродуктивных потерь. Изучение роли белков крови, обладающих иммунорегуляторными, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, в репродуктивном здоровье женщин является перспективным направлением.

Список литературы / References

1. Никулина И.В., Романова Е.В. Демографическое развитие Арктических регионов России в контексте концепции резильентности. Народонаселение. 2024;27(1):123–135. doi: 10.24412/1561-7785-2024-1-123-135

Nikulina I.V., Romanova E.V. Demographic development of the Arctic regions in the context of resilience concept. *Narodonaselenie = Population*. 2024;27(1):123–135. [In Russian]. doi : 10.24412/1561-7785-2024-1-123-135

2. Jankovskaja G.F., Dmitriev P.A., Goumenioik E.G., Vlasova T.A. Some parameterers a health condition of a pregnant women at Arctik region. *Environment and Human Health*: proc. conf., June 29 – July 2, 2003, St. Petersburg. Saint-Petersburg, 2003. P. 373–374.

3. Павлов Я.Н. Уровень демографических потерь населения в регионах Крайнего Севера как медико-социальная проблема. *Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья.* 2022;(3):52–58. doi: 10.25742/NRIPH.2022.03.010

Pavlov Ya.N. The level of demographic losses of the population in the regions of the Far North as a medical and social problem. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni Nikolaya Aleksandrovicha Semashko = Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2022;(3):52–58. [In Russian]. doi: 10.25742/NRIPH.2022.03.010

4. Скосырева Г.А., Ким Л.Б., Мельников В.Н., Гаузер В.В., Неустроева Т.С. Факторы риска нарушений репродуктивной функции у женщин в условиях Крайнего Севера. *Экол. человека.* 2004;(2):99–101.

Skosyreva G.A., Kim L.B., Melnikov V.N., Gauzer V.V., Neustroeva T.S. Risk factors for reproductive dysfunction in women in the Far North environmental.

Ekologiya cheloveka = Human Ecology. 2004;(2):99–101. [In Russian].

5. Управление Федеральной службы государственной статистики по Архангельской области и Ненецкому автономному округу. Основные показатели. Население. Режим доступа: https://29.rosstat.gov.ru/population11

Federal State Statistics Service. The main indicators. Population. [In Russian]. Available at: https://29.rosstat.gov.ru/population11

6. Peters L.L., Groen H., Sijtsma A., Jansen D., Hoek A. Women of reproductive age living in the North of the Netherlands: Lifelines reproductive origins of adult health and disease. *BMJ Open*. 2023;13(5):e063890. doi: 10.1136/bmjopen-2022-063890

7. Rinkам E., Anastariob M., Reimerc Gitte Adler, Petersona M. An ecological approach to understanding Women's reproductive health and pregnancy decision making in Greenland. *Health and Place.* 2022;77:102868. doi: 10.1016/j.healthplace.2022.102868

8. Bogdanova E., Andronov S., Lobanov A., Kochkin R., Popov A., Morell I.A., Odlande J.O. Indigenous women's reproductive health in the Arctic zone of Western Siberia: challenges and solutions. *International Journal of Circumpolar Health*. 2021;80(1):1855913. doi: 10.1080/22423982.2020.1855913

9. Суханов С.Г. Влияние факторов Крайнего Севера на женскую репродуктивную систему. *Вестн. Сев. (Аркт.) федер. ун-та. Сер. Мед-биол. н.* 2013;(4):70–76.

Sukhanov S.G. Influence of circumpolar factors on the female reproductive system. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskiye nauki = Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical Sciences*. 2013;(4):70–76. [In Russian].

10. Елфимова А.Э., Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Аликина В.А. Адаптационный потенциал системы кровообращения и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина у женщин Архангельской области и Ямало-Ненецкого автономного округа. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2022;21(1):59–66. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2902

Elfimova A.E., Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Alikina V.A. Adaptive potential of cardiovascular system and its relationship with sex hormones and dopamine levels in women of Arkhangelsk Oblast and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):59–66. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-2902

11. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. 190 с.

Boyko E.R. Physiological and biochemical foundations of human activity in the North. Yekaterinburg, 2005. 190 p. [In Russian].

12. Панин Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации). *Бюл. СО РАМН.* 2010;30(3):6–11.

Panin L.E. Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation). *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;30(3):6–11. [In Russian].

13. Нарыжный С.Н., Легина О.К. Гаптоглобин как биомаркер. *Биомед. химия.* 2021;67(2):105–118. doi: 10.18097/PBMC20216702105

Naryzhny S.N., Legina O.K. Haptoglobin as a biomarker. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*. 2021;67(2):105–118. [In Russian]. doi: 10.18097/PBMC20216702105

14. Добродеева Л.К., Самодова А.В., Карякина О.Е. Взаимосвязи в системе иммунитета. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2014. 198 с.

Dobrodeeva L.K., Samodova A.V., Karjakina O.E. Relationships in the immunity system. Yekaterinburg, 2014. 198 p. [In Russian].

15. Добродеева Л.К., Жилина Л.П. Иммунологическая реактивность, состояние здоровья населения Архангельской области. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 228 с.

Dobrodeeva L.K., Zhilina L.P. Immunological reactivity, health status of the population of the Arkhangelsk region. Yekaterinburg, 2004. 228 p. [In Russian].

16. Старцева О.Н., Белоусов В.В., Фролова О.В., Гильманов А.Ж. Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера. *Клин. лаб. диагност.* 2007;(8):22–24.

Startseva O. N., Belousov V.V., Frolova O.V., Gilmanov A.Zh. Some features of lipid and protein metabolism of non-aboriginal population in the regions of the Far North. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2007;(8):22–24. [In Russian].

17. Олесова Л.Д., Кривошапкина З.Н., Гольдерова А.С., Охлопкова Е.Д., Семёнова Е.И., Константинова Л.И., Яковлева А.И., Ефремова С.Д., Степанова К.М., Алексеев Р.З., … Николаев В.М. Состояние биохимических и иммунологических показателей у населения Саха (Якутия). Якутск: ПРИНТ, 2019. 239 с.

Olesova L.D., Krivoshapkina Z.N., Golderova A.S., Okhlopkova E.D., Semenova E.I., Konstantinova L.I., Yakovleva A.I., Efremova S.D., Stepanova K.M., Alekseev R.Z., … Nikolaev V.M. State of biochemical and immunological indications in the population of the Sakha Republic (Yakutia). Yakutsk: PRINT, 2019. 239 p. [In Russian].

18. Маркина Л.А., Зорина В.Н., Гусятина Г.Н., Ренгле Л.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Зорин Н.А. Содержание иммунорегуляторных белков в сыворотке крови беременных при экстракорпоральном оплодотворении. *Акушерство и гинекол. 2014;(2):41–45.*

Markina L.A., Zorina V.N., Gusyatina G.N., Rengle L.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G., Zorin N.A. Serum levels of immunoregulatory proteins in pregnant women after in vitro fertilization. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2014;(2):41–45. [In Russian].

19. Лихачева В.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Сотникова Л.С., Маркдорф А.Г., Третьякова Я.Н. Регуляторно-транспортные белки сыворотки крови и фолликулярной жидкости у пациенток с синдромом поликистозных яичников и при трубном бесплодии в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2018;18(1):25–29. doi: 10.17116/rosakush201818125-29

Likhacheva V.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G., Sotnikova L.S., Markdorf A.G., Tretyakova Ya.N. Regulatory and transport proteins in the serum and follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome and in tubal factor infertility in predicting the effectiveness offertilization programs. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(1):25–29. [In Russian]. doi: 10.17116/rosakush201818125-29

20. Аллилуев И.А. Транскрипционный фактор HIF-1: механизмы регуляции при гипоксии и нормоксии. *Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Естеств. н.* 2014;(3):56–60.

Alliluev I.A. Transcription factor HIF-1: regulatory mechanisms during hypoxia and normoxia. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennyye nauki = University Proceedings. North-Caucasian Region. Natural Sciences Series.* 2014;(3):56–60. [In Russian].

21. Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекол.* 2019;(6):140–145. doi: 10.18565/aig.2019.6.140-145

Vinogradova M.A. Anemia in women of reproductive age: diagnosis and correction of iron deficiency. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2019;(6):140–145. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2019.6.140-145

22. Holzer I., Ott J., Beitl K., Mayrhjfer D., Heinzl F., Ebenbauer J., Parry J.P. Iron status in women with infertility and controls: a case-control study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;(14):1173100. doi: 10.3389/fendo.2023.1173100

23. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии. Грани проблемы. Современное лечение. *РМЖ. Мать и дитя.* 2011;19(1):22–23.

Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Nochevkin E.V. Iron deficiency anemia: an actual problem, adequate treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya = Russian Medical Journal. Mother and Child*. 2011;19(1):22–23. [In Russian].

24. Сафина А.С., Ахмерова Д.Х., Сабирова В.Л. Влияние железодефицитной анемии на репродуктивные исходы. *Прикасп. вестн. мед. и фармации.* 2025;6(1):50–56. doi: 10.17021/2712-8164-2025-1-50-56

Safina A.S., Akhmerova D.Kh., Sabirova V.L. Impact of iron deficiency anemia on reproductive outcomes. *Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii = Caspian Journal of Medicine and Pharmacy.* 2025;6(1):50–56. [In Russian]. doi: 10.17021/2712-8164-2025-1-50-56

25. McArdle H.J., Andersen H.S., Jones H., Gambling L. Copper and iron transport across the placenta: regulation and interactions. *J. Neuroendocrinol*. 2008;20(4):427–431. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01658.x

26. Kralova A., Svetlikova M., Madar J., Ulcova-Gallova Z., Bukovsky A., Peknicova J. Differential transferrin expression in placentae from normal and abnormal pregnancies: a pilot study. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2008;(6):27. doi: 10.1186/1477-7827-6-27

27. Беляева Л.М. Железодефицитные анемии у детей. Современные подходы к лечению. *Мед. новости.* 2005;(9):45–50.

Belyaeva L.M. Iron deficiency anemias in children. Current treatment approaches. *Meditsinskie novosti = Medical News*. 2005;(9):45–50. [In Russian].

28. Воронина Е.А. Железосодержащие белки крови в диагностике гестоза. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2001;(7–8):20.

Voronina E.A. Iron-containing blood proteins in the diagnosis of gestosis. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and baby in Kuzbass*. 2001;(7–8):20. [In Russian].

29. Булганов А.А., Атаходжаева Ф.А., Маликова Г.Б., Махмудов М.А. Феррокинетический мониторинг беременности. Методические рекомендации. Ташкент, 2002.

Bulganov A.A., Atakhodzhaeva F.A., Malikova G.B., Makhmudov M.A. Ferrokinetic monitoring of pregnancy. Guidelines. Tashkent, 2002. [In Russian].

30. Rai R., Tuddenham E., Backos M., Jivraj S., El'Gaddal S., Choy S., Cork B., Regan L. Thromboelastography, whole-blood haemostasis and recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 2003;18(12):2540–2543. doi: 10.1093/humrep/deg494

31. Tang X., Zhang Z., Fang M., Han Y., Wang G., Wang S., Xue M., Li Y., Zhang L., Wu J. … Lai R. Transferrin plays a central role in coagulation balance by interacting with clotting factors. *Cell Res*. 2020; 30(2):119–132. doi: 10.1038/s41422-019-0260-6

32. Skarzynska E., Jakimiuk A., Issat T., Lisowska-Myjak B. Meconium proteins involved in iron

metabolism. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(13): 6948. doi: 10.3390/ijms25136948

33. Кучук Э.М., Матющенко Н.С., Закиров Дж.З. Биохимия детского возраста. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2018. 212 с.

Kuchuk E.M., Matyushchenko N.S., Zakirov J.Z. Childhood biochemistry. Bishkek, 2018. 212 p. [In Russian].

34. Bellos I., Pergialiotis V., Loutradis D., Papapanaqiotou A., Daskalakis G. The role of hemoglobin degradation pathway in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2020;(92):9–16. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.014

35. Gloria-Bottini F., Magrinia A., Amantea A., Nicotra M., Bottini E. Haptoglobin phenotype and reproductive success in repeated spontaneous abortion. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2009;144(2):153–156. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.03.002

36. McCarthy M.E., Buhimschi C.S., Hardy J., Dulay A.T., Laky C.A., Bahtyiar M.O., +placental specimens indicates antenatal exposure to inflammation and potential participation of the fetus in triggering preterm birth. *Placenta*. 2018;(62):50–57. doi: 10.1016/j.placenta.2017.12.017

37. Косенкова Е.Г., Лысенко И.М. Клинико-диагностические критерии реализации внутриутробного инфицирования у новорожденных и детей первого года жизни. Витебск: ВГМУ, 2016. 201 с.

Kosenkova E.G., Lysenko I.M. Clinical and diagnostic criteria for the implementation of intrauterine infection in newborns and children of the first year of life. Vitebsk: Vitebsk State Medical University, 2016. 201 p. [In Russian].

38. Cakmak A., Calik M., Atas A., Hirfanoglu I., Erel O. Can haptoglobin be an indicator for the early diagnosis of neonatal jaundice? *J. Clin. Lab. Anal*. 2008;22(6):409–414. doi: 10.1002/jcla.20279

39. Jeschke U., Gundel G., Muller H., Richter D.U., Streu A., Briese V., Mylonas I., Friese K., Unverzagt C. N-glycans of human amniotic fluid transferrin stimulate progesterone production in human first trimester trophoblast cells in vitro. *J. Perinat. Med*. 2004;32(3):248–253. doi: 10.1515/JPM.2004.046

40. Халимова Ф.Т., Шукуров Ф.А. Нарушения репродуктивного здоровья женщин и уровни иммуноглобулинов и антифосфолипидные реакции. *Биол. и интегратив. мед.* 2023;(1):27–36.

Khalimova F.T., Shukurov F.A. Women's reproductive health disorders and immunoglobulin levels and antiphospholipid reactions. *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and Integrative Medicine*. 2023;(1):27–36. [In Russian].

41. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Ассоциация антител к гонадотропинам и женским половым гормонам с нарушениями репродуктивной функции. *Акушерство и гинекол.* 2017;(9):20–27. doi: 10.18565/aig.2017.9:20-7

Menzhinskaya I.V., Vanko L.V. Association of antibodies to gonadotropins and female sex hormones with reproductive disorders. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;(9):20–27. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2017.9:20-7

42. Сасина В.И. Бесплодие иммунологического генеза. *Мол. ученый.* 2017;(14): 45–47.

Sasina V.I. Infertility of immunological genesis. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2017;(14):45–47. [In Russian].

43. Esteve-Sole A., Luo Y., Vlagea A., Deya-Martines A., Yague J., Plaza-Martin A.M., Juan M., Alsina L. B regulatory cells: players in pregnancy and early life. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(7):2099. doi: 10.3390/ijms19072099

44. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекол.* 2021;(3):145–152. doi: 10.18565/aig.2021.3.145-152

Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Improvement of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2021;(3):145–152. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2021.3.145-152

45. Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Панова И.А., Малышкина А.И., Хизриева З.С., Рукавишников К.Д. Сравнительный анализ фенотипического профиля В-лимфоцитов периферической крови и децидуальной оболочки плаценты при неосложненной беременности и преэклампсии. *Иммунология.* 2025; 46(1):30–37. doi: 33029/1816- 2134-2025-46-1-30-37

Sotnikova N.Yu., Kudryashova A.V., Panova I.A., Malyshkina A.I., Khizrieva Z.S., Rukavishnikov K.D. The comparative analysis of the phenotypic profi le of peripheral blood B lymphocytes and decidua in uncomplicated pregnancy and preeclampsia. *Immunologiya = Immunology*. 2025;46(1):30–37. [In Russian]. doi: 33029/1816- 2134-2025-46-1-30-37

46. Красильникова А.К., Абдуллаева Л.Х., Малышкина Л.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С. Особенности регуляции гуморального иммунного ответа на системном и локальном уровне при эндометриозе. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2017;20(2):58–62.

Krasilnikova A.K., Abdullaeva L.Kh., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S. Regulation of the systemic and local humoral immune response during endometriosis. *Tavricheskiy medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin*. 2017;20(2):58–62. [In Russian].

47. Соловьева В.А., Гусейнова У.Г., Соловьева Н.В., Ишеков Н.С., Соловьев А.Г., Губаева Л.И. Физиологические аспекты липидного обмена в условиях Арктической зоны Российской Федерации

(обзор). *Ж. мед.-биол. исслед.* 2024;12(4):548–558. doi: 10.37482/2687-1491-Z222

Solovyova V.A., Guseynova U.K., Solovieva N.V., Ishekov N.S., Soloviev A.G., Gubareva L.I. Physiological aspects of lipid metabolism in the Arctic zone of the Russian Federation (review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research*. 2024; 12(4):548–558. [In Russian]. doi: 10.37482/2687-1491-Z222

48. Дикке Г.Б. Метаболические нарушения и бесплодие. *FOCUS. Эндокринол.* 2025; 6(1):43–51. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-06

Dikke G.B. Metabolic disorders and infertility. *Focus. Endokrinologiya = FOCUS Endocrinology*. 2025;6(1):43–51. [In Russian]. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-06

49. Кузнецова И.В., Фернандес Д.О., Гаврилова Е.А., Ведзижева Э.Р. Восстановление фертильности у пациенток с нормогонадотропной овуляторной дисфункцией и ожирением. Эффектив. фармакотерапия. 2021;(17):14–19. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-43-14-19

Kuznetsova I.V., Fernandes D.O., Gavrilova E.A., Vedzizheva E.R. Fertility restoration in patients with normogonadotropic ovulatory dysfunction and obesity. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2021;(17):14–19. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-43-14-19

50. Zhu X., Hong X., Wu J., Zhao F., Wang W., Huang L., Li J., Wang B. The association between circulating lipids and female infertility risk: A univariable and multivariable Mendelian randomization analysis. *Nutrients*. 2023;15(14):3130. doi: 10.3390/nu15143130

51. Chen J.P., Zhang Y.Y., Jin J.N., Ying Y., Song Z.M., Xu Q.Q., Tu M.X., Ye X.H., Tang H.N., Ni F.D. … Zhang D. Effects of dysregulated glucose metabolism on the occurrence and ART outcome of endometriosis. *Eur. J. Med. Res*. 2023;28(1):305. doi: 10.1186/s40001-023-01280-7

52. McGrath I.M., International Endometriosis Genetics Consortium; Montgomery G.W., Mortlock S. Polygenic risk score phenome-wide association study reveals an association between endometriosis and testosterone. *BMC Med*. 2023;21(1):482. doi: 10.1186/s12916-023-03184-z

53. Qian Y., Tong Y., Zeng Y., Huang J., Liu K., Xie Y., Chen J., Gao M., Liu L., Zhao J. … Nie X. Integrated lipid metabolomics and proteomics analysis reveal the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *J. Transl. Med*. 2024;22(1):364. doi: 10.1186/s12967-024-05167-x

54. Zhu X., Deng Z.M., Dai F.F., Liu H., Cheng Y.H. The impact of early pregnancy metabolic disorders on pregnancy outcome and the specific mechanism. *Eur. J. Med. Res*. 2023;28(1):197. doi: 10.1186/s40001-023-01161-z

55. Фортыгина Ю.А., Макарова Н.П., Непша О.С., Лобанова Н.Н., Калинина Е.А. Роль липидомных исследований в репродукции человека и исходах программ лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекол.* 2022;(10):14–20. doi: 10.18565/aig.2022.10.14-20

Fortygina Yu.A., Makarova N.P., Nepsha O.S., Lobanova N.N., Kalinina E.A. Role of lipidomic studies in human reproduction and outcomes of fertility treatment programs using assisted reproductive technologies. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2022;(10):14–20. [In Russian]. doi: 10.18565/aig.2022.10.14-20

56. Пашинская К.О., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Взаимосвязь содержания транспортных белков крови с состоянием иммунной системы у практически здоровых жителей архипелага Шпицберген в период полярного дня. *Якут. мед. ж.* 2023;(4):98–102. doi: 10.25789/YMJ.2023.84.25

Pashinskaya K.O., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. The relationship of the content of blood transport proteins with the state the immune system in practically healthy inhabitants of the Svalbard archipelago during the polar day. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2023;(4):98–102. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2023.84.25

57. Pashinskaya K.O., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Features of the immune system and levels of blood transport components in residents of the arctic of the Russian Federation. *Am. J. Hum. Biol*. 2024;36(10):e24136. doi: 10.1002/ajhb.24136

58. Пашинская К.О., Самодова А.В., Добродеева Л.К. Транспортные функции иммуноглобулинов у жителей Европейской территории Арктики Российской Федерации. *Изв. РАН. Сер. биол.* 2023;(5):537–545. doi: 10.31857/S1026347022600364

Pashinskaya K.O., Samodova A.V., Dobrodeeva L.K. Transport Functions of Serum Immunoglobulins among Residents of the European Arctic in the Russian Federation. *Izvestiya Rossiyskoi akademii nauk. Seriya biologicheskaya = Biology Bulletin.* 2023;50(5):995–1002. [In Russian]. doi: 10.31857/S1026347022600364

59. Пашинская К.О., Самодова А.В. Роль транспортных белков крови в реакциях адаптации к дискомфортным, экстремально дискомфортным условиям Севера и Арктики. *Якут. мед. ж.* 2024;(2):75–80. doi: 10.25789/YMJ.2024.86.18

Pashinskaya K.O., Samodova A.V. The role of blood transport proteins in adaptation reactions to extremely uncomfortable conditions of the North and the Arctic. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal*. 2024;(2):71–74. [In Russian]. doi: 10.25789/YMJ.2024.86.18

60. Скосырева Г.А., Гаузер В.В., Осокина Е.С. Сравнительная характеристика состояния здоровья молодых женщин Западной Сибири и Крайнего Севера. *Бюл. СО РАМН.* 2000;(1):68–71.

Skosyreva G.A., Gauzer V.V., Osokina E.S. Comparative characteristics of the health status of young women in Western Siberia and the North. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;(1):68–71. [In Russian].

Сведения об авторах:

Пашинская Ксения Олеговна, ORCID: 0000-0001-6774-4598, e-mail: pashinscaya_ko@fciarctic.ru

Самодова Анна Васильевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9835-8083, e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Information about the authors:

Ksenia O. Pashinskaya, ORCID: 0000-0001-6774-4598, e-mail: pashinscaya_ko@fciarctic.ru.
Anna V. Samodova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9835-8083,
e-mail: annapoletaeva2008@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.06.2025
После доработки 22.09.2025
Принята к публикации 26.10.2025

Received 20.06.2025
Revision received 22.09.2025
Accepted 26.10.2025

УДК 579.61 DOI: 10.18699/SSMJ20250610
Обзор литературы / Review article

Факторы, влияющие на развитие кишечной микробиоты младенцев

М.А. Сабанаев, Т.А. Бажукова, Н.Н. Кукалевская, Н.В. Давидович, О.Г. Малыгина

Северный государственный медицинский университет Минздрава России
163069, г. Архангельск, Троицкий пр., 51

Резюме

Микробиота кишечника представляет собой сложное биоразнообразие микроорганизмов, включающее множество различных видов, которые колонизируют кишечный тракт человека. Развитие и становление микробиоты кишечника у младенцев подвержены изменениям на протяжении времени в результате воздействия множества факторов. Как считалось ранее, колонизация кишечника младенца микроорганизмами начинается непосредственно после рождения, однако растущий объем данных свидетельствует о том, что внутриутробная среда не стерильна, а передача микробиоты от матери к плоду происходит еще во время беременности. Множество пренатальных факторов способны модулировать состав и развитие кишечной микробиоты младенца, такие как особенности рациона питания матери, наличие у нее ожирения, табакокурение, а также применение антибактериальных препаратов в период гестации. Способ родоразрешения и вид вскармливания являются основополагающими факторами для последующего развития и становления микробиоты у младенца при рождении и послеродовом периоде соответственно. Цель данного обзора – на основе обобщения литературных данных выявить и проанализировать наиболее значимые модифицируемые факторы (питание матери, способ родоразрешения, тип вскармливания), определяющие становление кишечной микробиоты младенца. Такой обзор необходим для создания теоретической базы, которая в дальнейшем может быть использована врачами (неонатологами, педиатрами) для разработки практических мер по оптимизации и коррекции микробиоценоза, профилактики заболеваний, связанных с его нарушением (аллергия, ожирение, сахарный диабет, некрозирующий язвенный колит).

Ключевые слова: кишечная микробиота, младенцы, новорожденные, беременные, вскармливание, роды, грудное молоко, прикорм, антибиотики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Сабанаев М.А., e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com
Для цитирования. Сабанаев М.А., Бажукова Т.А., Кукалевская Н.Н., Давидович Н.В., Малыгина О.Г. Факторы, влияющие на развитие кишечной микробиоты младенцев. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):108–116. doi: 10.18699/SSMJ20250610

Factors influencing the development of intestinal microbiota of infants

M.A. Sabanaev, T.A. Bazhukova, N.N. Kukalevskaya, N.V. Davidovich, O.G. Malygina

Northern State Medical University of Minzdrav of Russia
163069, Arkhangelsk, Troitsky ave., 51

Abstract

The gut microbiota is a complex biodiversity of microorganisms, including many different species, that colonize the human intestinal tract. The development and establishment of the gut microbiota in infants is subject to change over time as a result of multiple factors. As previously believed, the colonization of the infant's intestine with microorganisms begins immediately after birth, however, a growing body of evidence suggests that the intrauterine environment is not sterile, and the transfer of microbiota from mother to fetus occurs during pregnancy. Many prenatal factors can modulate the composition and development of the infant's intestinal microbiota, such as the characteristics of the mother's diet,

obesity, smoking, and the use of antibacterial drugs during gestation. The method of delivery and the type of feeding are fundamental factors for the subsequent development and establishment of the infant's microbiota at birth and the postpartum period, respectively. The objective of this review is to identify and analyze the most significant modifiable factors (maternal nutrition, mode of delivery, feeding type) that determine the development of the infant's intestinal microbiota based on a summary of literature data. This review is necessary to create a theoretical basis that can be used by physicians (neonatologists, pediatricians) to develop practical measures to optimize and correct the microbiocenosis, and prevent diseases in children associated with its disruption (allergy, obesity, diabetes mellitus, necrosing ulcerative colitis).

Key words: gut microbiota, infants, newborns, pregnant women, feeding, childbirth, breast milk, complementary feeding, antibiotics.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Sabanaev M.A., e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com
Citation. Sabanaev M.A., Bazhukova T.A., Kukalevskaya N.N., Davidovich N.V., Malygina O.G. Factors influencing the development of intestinal microbiota of infants. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):108–116. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250610

Введение

Знания о составе микробиома, его влиянии на здоровье и развитие заболеваний ежедневно пополняются. При эубиозе микробиом находится в сбалансированном состоянии. Бактериальные сообщества, населяющие ЖКТ, представляют собой сложную экосистему, состоящую из более чем 1500 видов [1]. Первоначально предполагалось, что ЖКТ взрослого человека заселяют 1014 бактерий, в 10 раз превышая количество клеток человеческого организма. Однако, согласно более поздним расчетам, количество бактерий в организме составляет 1013, что соотносится с количеством эукариотических клеток [2]. ЖКТ взрослого человека содержит от 1,0 до 1,5 кг бактерий. В настоящее время все больше исследований посвящено тому, каким образом состав и формирование микробиоты в раннем возрасте и во взрослой жизни влияют на факторы риска, связанные со здоровьем [1].

Традиционно ЖКТ считался стерильным при рождении. Однако исследования мекония младенца с использованием молекулярных методов показывают, что бактерии присутствуют в кишечнике плода еще до рождения. Это побудило научное сообщество пересмотреть «парадигму стерильной матки» и выдвинуть предположение о внутриутробной колонизации кишечника плода [3, 4], которое продолжает оставаться предметом дискуссий. Колонизация ЖКТ представляет собой динамически изменяющийся процесс. В то время как общая численность большинства бактериальных групп увеличивается с возрастом, популяция некоторых видов, напротив, сокращается. Особенно это заметно в отношении Enterobacteriaceae, *Staphylococcus, Clostridium perfringens* и *Bifidobacterium* [5]. Однако все больше исследований сообщают о том, что первоначальный состав и формирование микробиоты кишечника младенца зависят от различных факторов как во время беременности, так и после родов, и данные изменения могут являться фактором риска развития таких заболеваний, как астма, сахарный диабет, экзема, ожирение в раннем детстве, подростковом и взрослом периоде жизни [6, 7]. В настоящем обзоре рассматриваются литературные данные о развитии микробиоты и факторах, влияющих на колонизацию ЖКТ младенцев.

Материал и методы

Проведен поиск в базах данных MEDLINE, PubMed и eLIBRARY.RU по ключевым словам и их комбинациям: кишечная микробиота, младенцы, новорожденные, беременные, вскармливание, роды, грудное молоко, прикорм, антибиотики. Обзор включает результаты рандомизированных контролируемых, популяционных и когортных исследований.

Особенности питания матери во время беременности

Питание матери во время беременности является одним из пренатальных факторов, определяющих состав микробиоты как у нее, так и у младенца. В одном из исследований изучали связь между рационом матери во время беременности и микробиотой кишечника младенца через 6 недель после родов. Выяснилось, что повышенное потребление фруктов матерью во время беременности связано с увеличением численности *Streptococcus* и *Clostridium* и низкой численностью

Bifidobacterium у младенцев, а дополнительное включение в меню молочных продуктов – с ростом количества *Clostridium neonatale* и представителей рода *Staphylococcus*. Что касается рыбы и морепродуктов, их регулярное употребление матерью связано с наличием в кишечнике ребенка бактерий рода *Streptococcus*, включая вид *Streptococcus agalactiae* [8].

В другом исследовании изучался рацион питания и состав кишечной микробиоты беременных, а также влияние этих факторов на формирование кишечной микробиоты их детей к 30-м суткам жизни. Авторы установили, что у женщин с нарушением рациона (дефицитом кисломолочных продуктов и рыбной продукции, а также избытком кондитерских изделий) и нерациональным режимом питания (прием пищи три раза в сутки в больших объемах) наблюдалось увеличение доли белков, жиров и углеводов и дефицит витамина С и кальция в рационе. При исследовании кишечной микробиоты у младенцев отмечался дефицит *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, избыток условно-патогенных энтеробактерий (*Enterobacter*, *Klebsiella*), при этом данные изменения у младенцев были идентичны с изменениями у матерей [9]. У новорожденных, чьи матери придерживались диеты с высоким содержанием жиров, в меконии происходило истощение кластеров *Bacteroides* и *Atopobium*, причем этот эффект сохранялся на протяжении первых шести недель жизни младенца [10]. При изучении вертикальной передачи *Lactobacillus kefiranofaciens subsp. kefiranofaciens*, *Lentilactobacillus kefiri*, *Lentilactobacillus parakefiri* выяснилось, что у матерей, употреблявших во время беременности натуральный кефир в течение 30 дней, наблюдался перенос уникальных бактерий кефира в грудное молоко и стул младенца [11].

Избыточный вес и ожирение матери

Ожирение матери представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, связанную с повышенным риском осложнений во время беременности и неблагоприятными последствиями для здоровья младенца. Одним из ключевых факторов, посредством которого ожирение матери может влиять на здоровье потомства, является формирование микробиоты кишечника младенца. Показано, что более высокий индекс массы тела матери до беременности связан с уменьшением разнообразия микробиоты кишечника младенца и увеличением относительного обилия типов *Bacillota*, *Bacteroidota и* семейства Pasteurellaceae [12]. Выявлена связь между избыточным набором веса во время беременности и изменением состава микробиоты кишечника младенца, характеризующимся снижением рода *Bifidobacterium* и увеличением *Staphylococcus* [13]. Кишечная микробиота матери с избыточным весом до беременности имеет высокую распространенность *Propionibacterium, Actinomyces,* а также трех видов рода *Klebsiella* (*K. variicola*, *K. granulomatis* и *K. pneumoniae*) [14]. Однако у новорожденных, родившихся вагинальным путем, на 6-й день наблюдалась высокая численность *Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Veillonella dispar* и родов *Staphylococcus* и *Enterococcus* [15].

В проспективном исследовании кишечный микробиом на 1-й месяц жизни младенца, рожденного от матери с ожирением, характеризовался уменьшением количества бутират-продуцирующих бактерий – *Ruminococcus, Turicibacter* и *Roseburia.* В 6 месяцев наблюдалось сниженное количество представителей семейства Lachnospiraceae, а в 12 месяцев – Desulfovibrionaceae, Porphyromonadaceae. При этом во всех временных точках численность родов *Collinsella*, *Serratia* и *Coprobacillus* были повышены [16]. Роды *Lachnospira, Parabacteroides, и Blautia* ассоциированы с чрезмерным гестационным набором массы тела, но относятся к поздним колонизаторам кишечника ребенка, то есть выявляются в более поздние периоды развития младенца [17], однако не ясно, связано ли появление этих таксонов у детей результатом внутриутробной передачи из кишечника матери. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, является ли микробиота кишечника матери ключевым механизмом становления микробиоты младенца и развития риска ожирения. Также ожирение матери может влиять на состав грудного молока, изменяя содержание микроорганизмов, снижая количество *Bifidobacterium* [13].

Способ родоразрешения

Способ родоразрешения обычно принимается как главный фактор, определяющий начальную колонизацию, которая сохраняется в течение месяцев, а то и лет. Первые колонизаторы, контактирующие с ребенком в процессе естественного родоразрешения – это микроорганизмы влагалища и фекалий матери. Дети, рожденные вагинально, подвергаются воздействию микробиоты влагалища матери, включающей *Lactobacillus, Bifidobacterium, Bacteroides и Escherichia* [18]. Род *Bacteroides*, особенно *B. fragilis*, связан с повышенным разнообразием микробиома кишечника и более быстрым созреванием. Также у детей, рожденных вагинально, обнаруживаются микроорганизмы рода *Prevotella* и *Sneathia* [19].

Однако S. Reddel et al. обнаружили, что первыми колонизаторами микробиоты кишечника являются не *Bifidobacterium*, а Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* и *Streptococcus*, а в последующие периоды развития младенца – *Bifidobacterium, Veillonella, Eggerthella* и *Bacteroides* [20].

Кесарево сечение – наиболее часто выполняемая родоразрешающая операция, при которой младенец минует прохождение по родовым путям матери и, как следствие, не подвергается воздействию ее вагинальной микробиоты, что приводит к иной структуре кишечной микробиоты ребенка: у этих детей она характеризуется снижением количества *Bifidobacterium* и *Bacteroides* и преобладанием бактерий с кожи матери и из окружающей среды, такими как *Staphylococcus, Corynebacterium и Clostridium* [17]. Снижение числа облигатных представителей микробиоты кишечника приводит к увеличению колонизации родами *Klebsiella* и *Enterobacter.* Также у детей, рожденных путем кесарева сечения, высока распространенность рода *Bacillus* (особенно *B. butanolivorans*), *Selenomonas*, (*S. artemidis, S. infelix и S. noxia*) и *Pediococcus* [14].

Срок гестации

Доношенность является одним из немаловажных факторов становления микробиоты. Так, в одном из проспективных исследований авторы, проанализировав микробиоту у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, сделали вывод, что у них процесс становления микробиоты толстой кишки замедлен, что ассоциируется со стойким дефицитом *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, позднем формировании типичных *E. coli*, а долгое пребывание в стационаре и антибактериальная терапия приводит к колонизации условно-патогенными энтеробактериями (*Klebsiella, Serratia, Citrobacter*) [21]. Т.В. Припутневич и соавт., оценив динамику состава кишечной микробиоты в течение первого месяца жизни у новорожденных, установили, что недоношенные и доношенные дети, рожденные естественным путем, схожи по уровню родов *Bifidobacterium* и *Bacteroides*, при этом у недоношенных детей, которые родились как естественным путем, так и с помощью кесарева сечения, на 1-е сутки снижена частота обнаружения *E. coli,* которая к 1-му месяцу возросла, но оставалась низкой [22].

Тип вскармливания

Безусловно, тип кормления также служит ключевым фактором, определяющим микробную колонизацию в кишечнике. Согласно Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни [23], выделяют грудное, искусственное и смешанное вскармливание. Грудное молоко является «золотым» стандартом для кормления новорожденных. В его состав входят питательные вещества (белки, липиды, углеводы, витамины), биоактивные соединения (IgA, олигосахариды грудного молока, антимикробные пептиды), а также комменсальные бактерии, такие как *Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Enterococcus, Serratia* [24]. Обогащение кишечника младенцев родами *Bifidobacterium и Lactobacillus* связано не только с их наличием в молоке, но и способностью утилизировать ОГМ [25]. Также установлено, что данные ОГМ проявляют антимикробную активность в отношении *Acinetobacter buamanni* и *Staphylococcus aureus* и антибиопленкообразующими свойствами против стрептококков группы В [26].

Искусственное вскармливание, согласно Национальной программе, подразумевает кормление ребенка только детскими молочными смесями, которые не являются полноценной заменой материнскому молоку, и переход на искусственное вскармливание может приводить к изменению микробиоты. Концентрация олигосахаридов в коровьем молоке в 100–1000 раз меньше, чем в человеческом. Микробиом ЖКТ младенцев, вскармливаемых смесью на основе коровьего молока, не дополненной пробиотиками или олигосахаридами, содержит гораздо меньше бифидобактерий, чем у грудного младенца. Состав детских молочных смесей дополняют следующими пробиотическими микроорганизмами: *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* (BB 12), *Bifidobacterium longum, Lactobacillus rhamnosus* (LGG), *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938), *Lactobacillus fermentum hereditum* (CECT 5716) [23]. Установлено, что количество *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* одинаково в толстой кишке детей как на грудном, так и на искусственном вскармливании, однако содержание *Streptococcus* у последних меньше, и в возрасте 12 месяцев количество бифидобактерий больше у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Это можно объяснить тем, что ОГМ способствуют более стойкой колонизации бифидобактерий в кишечнике ребенка. Распространенность *Butyrivibrio, Faecalibacterium, Bacteroides, Parabacteroides, Citrobacter и Enterobacter* выше у детей, получавших смесь [15, 27].

Введение прикорма

На основе Национальной программы опти-

мизации вскармливания детей первого года введение прикорма начинается в 4–6 месяцев жизни младенца. Введение прикорма детям, находящимся как на искусственном вскармливании, так и после отлучения от груди, снижало численность представителей микробиоты таких как *Bifidobacterium, Enterococcus,* Enterobacteriaceae и повышало численность семейств Lachnospiraceae (*Blautia, Coprococcus, Roseburia, Pseudobutyrivibrio, Dorea)* и Ruminococcaceae (*Faecalibacterium* и *Ruminococcus*). Авторы объяснили это тем, что относительное обилие родов в пределах Lachnospiraceae и Ruminococcaceae увеличивается, если в рацион включаются пищевые волокна из ржаного хлеба или белок из молочных продуктов (например, казеин) и мяса [28]. В других исследованиях микробиота детей, находящихся на грудном вскармливании и получавших прикорм, характеризовалась высокой численностью *Bifidobacterium* и низким обилием других бактерий, связанных с грудным молоком, таких как Veillonellaceae, Enterococcaceae, Lactobacillaceae, Enterobacteriaceae и Streptococcaceae [29].

По мере введения прикорма, с увеличением потребления белка и клетчатки, возрастает разнообразие кишечной микробиоты. Более того, прекращение грудного/искусственного вскармливания и полный переход на взрослую пищу меняет разнообразие кишечной микробиоты, которая характеризуется увеличением численности Bacteroidaceae, Lachnospiraceae и Ruminococcaceae и дальнейшим снижением численности *Bifidobacterium* [30].

Применение антибиотиков в интранатальном (период родов) и неонатальном периодах

Основным показанием для назначения антибиотиков во время родов является предупреждение развития неонатального сепсиса. В одном их исследований женщины из Гамбии получали 2 г перорального азитромицина во время родов, и выяснилось, что у новорожденных во все периоды наблюдения (при рождении, 6-й день, 28-й день и 4-й месяц) микробиота кишечника характеризуются доминированием семейств Enterobacteriaceae и Enterococcaceae, преобладанием среди грибов *Candida albicans*, *C. orthopsilosis* и *Malassezia restricta*, снижением количества *Bifidobacterium* [31, 32]. Также беременные женщины, перенесшие кесарево сечение, обычно получают антибиотики до разреза кожи для предотвращения инфекций. В рандомизированном контролируемом исследовании из 28 пар мать–младенец 12 женщин получили профилактическое введение антибиотиков до разреза кожи (группа АВ+) и 16 – после пережатия пуповины (группа АВ−). У младенцев, родившихся от матерей из группы АВ+, микробиота кишечника характеризовалась низкой численностью *Veillonella atypica*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lancefieldella parvula* и *Limosilactobacillus fermentum,* а также высокой численностью *Klebsiella quasipneumoniae, Staphylococcus hominis* и *Lacticaseibacillus rhamnosus* по сравнению с младенцами, родившихся от матерей из группы АВ–. Также младенцы из группы АВ+ имели высокую распространенность генов устойчивости к цефалоспоринам – цефуроксиму и цефазолину [33]. Однако связаны ли данные различия состава микробиома и резистома новорожденного с моментом начала введения антибиотика при кесаревом сечении (либо до разреза кожи, либо после пережатия пуповины), остается неясным.

В исследовании H. Gu et al. оценивалось влияние β-лактамных антибиотиков на микробиоту кишечника доношенных новорожденных. Показаниями для применения антибиотиков были неонатальный сепсис и пневмония. Новорожденные были разделены на две группы: получавшие цефотаксим и получавшие ампициллин/сульбактам. В группе цефотаксима доминировали представители родов *Enterobacter* и *Citrobacter,* в обеих группах – роды *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Alistipes* и *Aeromonas* [34]. Также при воздействии антибиотиками непосредственно на новорожденного значительно увеличивалось распространение *Klebsiella pneumoniae* и энтеропатогенных *E. coli,* а частота обнаружения бифидобактерий снижалась [35]. Эти данные свидетельствуют о том, что перинатальное воздействие антибиотиков связано со значительными изменениями в микробиоте кишечника новорожденных, что может привести к увеличению количества патогенной микробиоты.

В связи с применением антибиотиков новорожденными особое внимание привлекает распространенность генов резистентности к данной группе препаратов. В исследовании Ojeda A. et al. в меконии недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии обнаружено 175 уникальных генов резистентности к антибактериальным препаратам, преимущественно связанных с устойчивостью к β-лактамам, тетрациклинам и аминогликозидам, при этом высокая распространенность у недоношенных детей наблюдалась независимо от прямого воздействия антибиотиков и усиливалась с возрастом [36]. У доношенных детей идентифицировано 913 генов, обусловливающих устойчивость к тетрациклинам, макролидам, линкозамидам и стрептогра-

минам без прямого воздействия антибиотиками. Авторами сделан вывод, что на состав резистома влияет состав кишечного микробиома; чаще всего гены резистентности ассоциировались с порядками *Bacteroidales* и *Enterobacteriales* и родами *Bacteroides, Clostridioides, Escherichia* и *Staphylococcus.* Также с распространением генов были связаны такие факторы, как способ родоразрешения, гестационный возраст, масса тела при рождении, способ вскармливания и применение антибиотиков в последнем триместре беременности [37]. Таким образом, наличие генов антибиотикорезистентности и их распространение усложняет стратегии лечения недоношенных детей, повышая риск неэффективной терапии и ухудшая исходы.

Другие факторы, влияющие на формирование микробиоты младенца

Аллергические состояния у матери могут коррелировать с изменениями в микробиоме грудного молока. У матерей с аллергией наблюдается тенденция к снижению количества бифидобактерий в грудном молоке [38]. Курение матери в период беременности ассоциировано с существенным увеличением таксономического разнообразия и численности бактерий филума *Bacillota* в микробиоте потомства. Повышенное разнообразие *Bacillota* выступает медиатором увеличения риска развития избыточного веса и ожирения у детей, подвергшихся пренатальному воздействию табачного дыма [39]. Употребление алкоголя во время беременности приводит к значительному снижению численности рода *Faecalibacterium*, а в кишечнике рожденных от таких матерей младенцев повышено содержание бактерий рода *Megamonas*, ассоциированное с развитием неалкогольной жировой болезни печени в раннем детстве [38]. Стресс, перенесенный матерью во время беременности, может повлиять на развитие потомства, изменяя временную и пространственную динамику ее микробиома. Пренатальный стресс в третьем триместре был связан с уменьшением обилия лактобактерий во влагалище матери и увеличением *Peptoniphilus, Anaerococcus* в кишечнике [40].

Заключение

Проведенный анализ литературы позволяет сделать ряд ключевых выводов. Становление кишечной микробиоты младенца – это не линейный процесс, начинающийся с рождения, а сложная динамичная экосистема, формирующаяся под влиянием непрерывного многофакторного воздействия. Современные данные убедительно свидетельствуют против «парадигмы стерильной матки» и подтверждают значимость пренатального периода, когда диета, метаболический статус и образ жизни матери уже задают вектор развития микробного сообщества у плода. Можно выделить иерархию значимости факторов: пренатальные факторы (питание, вес, вредные привычки матери) создают первоначальный «микробный шаблон»; способ родоразрешения определяет источник первичной колонизации и оказывает долгосрочное влияние на состав микробиоты, предрасполагая кесарево сечение к снижению численности *Bifidobacterium* и *Bacteroides*; тип вскармливания является главным постнатальным модулятором: грудное молоко, обогащенное олигосахаридами и специфическими штаммами, обеспечивает оптимальное формирование микробиоты, в которой доминируют бифидобактерии и лактобактерии; введение прикорма – ключевой этап перехода к взрослому типу микробного сообщества, характеризующийся большим разнообразием. Наиболее уязвимой группой являются недоношенные дети, у которых сочетание незрелости, длительной антибиотикотерапии и нахождения в стационаре приводит к выраженному дефициту облигатной микрофлоры и колонизации условно-патогенными микроорганизмами, что требует особого внимания и подбора новых алгоритмов коррекции микробиоты.

Таким образом, беременность и первый год жизни младенца являются критическим «окном возможностей» для программирования здоровья человека через модуляцию микробиоты. Представленные в обзоре данные подчеркивают, что многие из этих факторов (рацион питания, отказ от курения, поддержка грудного вскармливания) являются модифицируемыми. Перспективы дальнейших исследований заключаются не только в накоплении данных, но и в переводе этих знаний в практическое русло: разработке персонализированных рекомендаций для беременных и кормящих женщин, создании современных пробиотических комплексов для коррекции последствий кесарева сечения или антибиотикотерапии, а также в формировании протоколов микробиологического мониторинга у детей из групп риска. Коррекция микробиоты на ранних этапах может стать действенным методом профилактики широкого спектра неинфекционных заболеваний в будущем

Список литературы / References

1. Maciel-Fiuza M.F., Muller G.C., Campos D.M.S., Peruzzo J., Bonamigo R.R., Veit T. Role of

gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front. Microbiol*. 2023;14:1098386. doi: 10.3389/fmicb.2023.1098386

2. Vandenplas Y., Carnielli V.P., Ksiazyk J., Luna M.S., Migacheva N., Mosselmans J.M., Picaud J.C., Possner M., Singhal A., Wabitsch M. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition*. 2020;78:110812. doi: 10.1016/j.nut.2020.110812

3. Banchi P., Colitti B., Opsomer G., Rota A., van Soom A. The dogma of the sterile uterus revisited: does microbial seeding occur during fetal life in humans and animals? *Reproduction*. 2023;167(1):e230078. doi: 10.1530/REP-23-0078

4. Blaser M.J., Devkota S., McCoy K.D., Relman D.A., Yassour M., Young V.B. Lessons learned from the prenatal microbiome controversy. *Microbiome*. 2021;9(1):8. doi: 10.1186/s40168-020-00946-2

5. Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказат. гастроэнтерология*. 2020;9(2):42–55. doi: 10.17116/dokgastro2020902142

Kaibysheva V.O., Zharova M.E., Filimendikova K.Yu., Nikonov E.L. Human microbiome: age-related changes and functions. *Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2020;9(2):42–55.[In Russian.]. doi: 10.17116/dokgastro2020902142

6. Kaczynska A., Klosinska M., Chmiel P., Janeczek K., Emeryk A. The crosstalk between the gut microbiota composition and the clinical course of allergic rhinitis: the use of probiotics, prebiotics and bacterial lysates in the treatment of allergic rhinitis. *Nutrients*. 2022;14(20):4328. doi: 10.3390/nu14204328

7. Hou J., Xiang J., Li D., Liu X., Pan W. Gut microbial response to host metabolic phenotypes. *Front. Nutr*. 2022;9:1019430. doi: 10.3389/fnut.2022.1019430

8. Lundgren S.N., Madan J.C., Emond J.A., Morrison H.G., Christensen B.C., Karagas M.R., Hoen A.G. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*. 2018;6(1):109. doi: 10.1186/s40168-018-0490-8

9. Литяева Л.А., Ковалева О.В. Роль питания и кишечной микробиоты беременной женщины в программировании здоровья ребенка. *Дет. инфекции*. 2017;16(2):40–44. doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-40-44

Lityaeva L.A., Kovaleva O.V. Role of food and microecological status of pregnant women in the programming of a healthy child. *Detskie infektsii = Children Infections.* 2017;16(2):40–44. [In Russian]. doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-40-44

10. Suarez-Martinez C., Santaella-Pascual M., Yague-Guirao G., Martínez-Gracia C. Infant gut microbiota colonization: influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. *Front. Microbiol*. 2023;14:1236254. doi: 10.3389/fmicb.2023.1236254

11. Tunay R.T., Tas T.K. Verticle transmission of unique bacterial strains from mother to infant via consuming natural kefir. *International Dairy Journal*. 2022;126:105251. doi: 10.1016/j.idairyj.2021.105251

12. Tang M., Marroquin E. The role of the gut microbiome in the intergenerational transmission of the obesity phenotype: A narrative review. *Front. Med. (Lausanne).* 2022;9:1057424. doi: 10.3389/fmed.2022.1057424

13. Robinson A., Fiechtner L., Roche B., Ajami N.J., Petrosino J.F., Camargo C.A. Jr., Taveras E.M., Hasegawa K. Association of maternal gestational weight gain with the infant fecal microbiota. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017;65(5):509–515. doi: 10.1097/MPG.0000000000001566

14. Raspini B., Porri D., de Giuseppe R., Chieppa M., Liso M., Cerbo R.M., Civardi E., Garofoli F., Monti M.C., Vacca M., De Angelis M., Cena H. Prenatal and postnatal determinants in shaping offspring's microbiome in the first 1000 days: study protocol and preliminary results at one month of life. *Ital. J. Pediatr*. 2020;46(1):45. doi: 10.1186/s13052-020-0794-8

15. Singh S.B., Madan J., Coker M., Hoen A., Baker E.R., Karagas M.R., Mueller N.T. Does birth mode modify associations of maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain with the infant gut microbiome? *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2020;44(1):23–32. doi: 10.1038/s41366-018-0273-0

16. Gilley S.P., Ruebel M.L., Sims C., Zhong Y., Turner D., Lan R.S., Pack L.M., Piccolo B.D., Chintapalli S.V., Abraham A., … Shankar K. Associations between maternal obesity and offspring gut microbiome in the first year of life. *Ped obesity*. 2022;17(9):e12921. doi: 10.1111/ijpo.12921

17. Stanislawski M.A., Dabelea D., Wagner B.D., Sontag M.K., Lozupone C.A., Eggesbo M. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*. 2017;5(1):113. doi: 10.1186/s40168-017-0332-0

18. Zhang C., Li L., Jin B., Xu X., Zuo X., Li Y., Li Z. The effects of delivery mode on the gut microbiota and health: state of art. *Front. Microbiol*. 2021;12:724449. doi: 10.3389/fmicb.2021.724449

19. Stewart C.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C., Ross M.C., Lloyd R.E., Doddapaneni H., Metcalf G.A., … Petrosino J.F. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018;562(7728):583–588. doi: 10.1038/s41586-018-0617-x

20. Reddel S., Pascucci G.R., Foligno S., Del Chierico F., Vernocchi P., Marzullo A., Pattumelli M.G., Palma P., Salvatori G., Putignani L. A parallel tracking of salivary and gut microbiota profiles can reveal maturation and interplay of early life microbial communities in healthy infants. *Microorganisms*. 2022;10(2):468. doi: 10.3390/microorganisms10020468

21. Малыгина О.Г., Бажукова Т.А. Становление микробиоценоза толстой кишки у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первом году жизни. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2018;95(5):60–66. doi: 10.36233/0372-9311-2018-5-60-66

Malygina O.G., Bazhukova T.A. Large bowel microbiocentosis in immature infants with very low and extremely low body weight in the first year of life. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;95(5):60–66. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-2018-5-60-66

22. Припутневич Т.В., Исаева Е.Л., Муравьева В.В., Месян М.К., Зубков В.В., Николаева А.В., Бембеева Б.О., Тимофеева Л.А., Козлова А.А., Макаров В.В., Юдин С.М. Становление микробиоты кишечника доношенных и поздних недоношенных детей, рожденных самопроизвольно и путем операции кесарева сечения. *Неонатол.: новости, мнения, обуч.* 2023;11(1):42–56. doi: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-42-56

Priputnevich T.V., Isaeva E.L., Murav'eva V.V., Mesjan M.K., Zubkov V.V., Nikolaeva A.V., Bembeeva B.O., Timofeeva L.A., Kozlova A.A., Makarov V.V., Judin S.M. Development of the gut microbiota of term and late preterm newborn infants. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(1):42–56. [In Russian] doi: 10.33029/2308-2402-2023-11-1-42-56

23. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», 2019. 112 с.

Program for optimizing feeding of children in the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations. Moscow: Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health", 2019. 112 p. [In Russian].

24. Lyons K.E., Ryan C.A., Dempsey E.M., Ross R.P., Stanton C. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*. 2020;12(4):1039. doi: 10.3390/nu12041039

25. Yang S., Cai J., Su Q., Li Q., Meng X. Human milk oligosaccharides combine with Bifidobacterium longum to form the "golden shield" of the infant intestine: metabolic strategies, health effects, and mechanisms of action. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2430418. doi: 10.1080/19490976.2024.2430418

26. Ackerman D.L., Craft K.M., Doster R.S., Weitkamp J.H., Aronoff D.M., Gaddy J.A., Townsend S.D. Antimicrobial and antibiofilm activity of human milk oligosaccharides against *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus,* and *Acinetobacter baumannii*. *ACS. Infect. Dis.* 2018;4(3):315–324. doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00183

27. Fabiano V., Indrio F., Verduci E., Calcaterra V., Pop T.L., Mari A., Zuccotti G.V., Cullu Cokugras F., Pettoello-Mantovani M., Goulet O. Term infant formulas influencing gut microbiota: an overview. *Nutrients*. 2021;13(12):4200. doi: 10.3390/nu13124200

28. Differding M.K., Benjamin-Neelon S.E., Hoyo C., Ostbye T., Mueller N.T. Timing of complementary feeding is associated with gut microbiota diversity and composition and short chain fatty acid concentrations over the first year of life. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):56. doi: 10.1186/s12866-020-01723-9

29. Laursen M.F., Bahl M.I., Michaelsen K.F., Licht T.R. First foods and gut microbes. *Front. Microbiol.* 2017;8:356. doi: 10.3389/fmicb.2017.00356

30. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардирова Е.П., Шукенбаева Р.А., Турти Т.В. Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2023;22(6):506–512. doi: 10.15690/vsp.v22i6.2663

Belyaeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Bombardirova E.P., Shukenbayeva R.A., Turti T.V. Supplemental feeding implementation: window of opportunities for the intestinal microbiota development and immune responses modulation. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2023;22(6):506–512. [In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v22i6.2663

31. Sanyang B., Dabrowska M.B., Amenyogbe N., Camara B., Beloum N., Jammeh M., Bojang D., Goodall J., Mohammed N., Sesay A.K., Roca A., de Silva T.I. Effect of intrapartum azithromycin on early childhood gut mycobiota development: post hoc analysis of a double-blind randomized trial. *Nat. Commun*. 2025;16(1):7356. doi: 10.1038/s41467-025-62142-w

32. Sanyang B., de Silva T.I., Camara B., Beloum N., Kanteh A., Manneh J., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Bogaert D., Sesay A.K., Roca A. Effect of intrapartum azithromycin on gut microbiota development in early childhood: A post hoc analysis of a double-blind randomized trial. *iScience.* 2024;27(9):110626. doi: 10.1016/j.isci.2024.110626

33. Sinha T., Prins J.R., Fernández-Pato A., Kruk M., Dierikx T., de Meij T., de Boer M., de Boer J.F., Scherjon S., Kurilshikov A., Zhernakova A. Maternal antibiotic prophylaxis during cesarean section has a limited impact on the infant gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2024;32(8):1444–1454.e6. doi: 10.1016/j.chom.2024.07.010

34. Gu H., Tao E., Fan Y., Long G., Jia X., Yuan T., Chen L., Shu X., Zheng W., Jiang M. Effect of β-lactam antibiotics on the gut microbiota of term neonates. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*. 2024;23(1):69. doi: 10.1186/s12941-024-00730-2

35. Iqbal F., Shenoy P.A., Lewis L.E.S., Siva N., Purkayastha J., Eshwara V.K. Influence of perinatal antibiotic on neonatal gut microbiota: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2025;25(1):560. doi: 10.1186/s12887-025-05907-y

36. Ojeda A., Akinsuyi O., McKinley K.L., Xhumari J., Triplett E.W., Neu J., Roesch L.F.W. Increased antibiotic resistance in preterm neonates under early antibiotic use. *mSphere*. 2024;9(10):e0028624. doi: 10.1128/msphere.00286-24

37. Leo S., Cetiner O.F., Pittet L.F., Messina N.L., Jakob W., Falquet L., Curtis N., Zimmermann P. Metagenomics analysis of the neonatal intestinal resistome. *Front. Pediatr*. 2023;11:1169651. doi: 10.3389/fped.2023.1169651

38. Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. *Clin. Exp. Pediatr*. 2022;65(9):439–447. doi: 10.3345/cep.2021.00955

39. Peng Y., Tun H.M., Ng S.C., Wai H.K., Zhang X., Parks J., Field C.J., Mandhane P., Moraes T.J., Simons E., … Kozyrskyj A.L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of gut microbiome-associated childhood overweight and obesity. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2323234. doi: 10.1080/19490976.2024.2323234

40. Scheible K., Beblavy R., Sohn M.B., Qui X., Gill A.L., Narvaez-Miranda J., Brunner J., Miller R.K., Barrett E.S., O'Connor T.G., Gill S.R. Affective symptoms in pregnancy are associated with the vaginal microbiome. *J. Affect. Disord*. 2025;368:410–419. doi: 10.1016/j.jad.2024.09.108

Сведения об авторах:

Сабанаев Михаил Алексеевич, ORCID: 0000-0001-5642-3019, e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com
Бажукова Татьяна Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-7890-2341, e-mail: tbazhukova@yandex.ru
Кукалевская Наталья Николаевна, ORCID: 0000-0003-3371-1485, e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru
Давидович Наталия Валерьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6414-9870, e-mail: nvdavidovich@gmail.com
Малыгина Ольга Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-3822-796X, e-mail: malyginaog@yandex.ru

Information about the authors:

Mikhail A. Sabanaev, ORCID: 0000-0001-5642-3019, e-mail: mix.sabanaeff@gmail.com
Tatyana A. Bazhukova, doctor of medical science, professor, ORCID:0000-0002-7890-2341, e-mail: tbazhukova@yandex.ru
Natalia N. Kukalevskaya, ORCID: 0000-0003-3371-1485; e-mail: n.kukalevskaya@yandex.ru
Nataliya V. Davidovich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6414-9870, e-mail: nvdavidovich@gmail.com
Olga G. Malygina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3822-796X, e-mail: malyginaog@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.05.2025
После доработки 03.10.2025
Принята к публикации 27.10.2025

Received 21.05.2025
Revision received 03.10.2025
Accepted 27.10.2025

УДК 616.74-007.23-07-036.868:616.2 DOI: 10.18699/SSMJ20250611
Обзор литературы / Review article

Саркопения при заболеваниях органов дыхания

В.А. Сергеева[1], С.В. Булгакова[2]

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

[2] Самарский государственный медицинский университет Минздрава России 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Согласно актуальному консенсусу, опубликованному Европейской рабочей группой в 2018 г., саркопения рассматривается не только как гериатрический синдром, обусловленный возрастной дегенерацией поперечно-полосатой мускулатуры, которая проявляется снижением силы, массы и функциональности. Выделяется также вторичная форма патологии, являющаяся следствием широкого спектра заболеваний и состояний, которая может развиваться вне зависимости от возраста. В качестве возможных причин вторичной саркопении к настоящему времени известно о многих заболеваниях органов дыхания, при которых ранее катаболические процессы в мышечной ткани трактовались в рамках системных патогенетических эффектов. В 2021 г. Японской рабочей группой по саркопении выделен отдельный фенотип – респираторная саркопения, – который связан со снижением силы, массы и функциональности дыхательной мускулатуры, отмечается у значительного числа пациентов с различными заболеваниями, прежде всего респираторного тракта, и при старении. Развитие у больных саркопении (как первичной, так и вторичной) имеет важное прогностическое значение, как правило, ассоциировано с тяжелым течением, худшим ответом на терапию, неблагоприятными исходами. Цель обзора – аккумулировать и систематизировать данные международных научных публикаций открытого доступа с 2019 г. о саркопении и диагностических подходах для ее оценки при наиболее распространенных заболеваниях органов дыхания. Наиболее релевантные клинические и обсервационные данные приведены в статье. Сделано заключение, что поражение поперечно-полосатой мускулатуры при широком спектре заболеваний респираторного тракта увеличивает риск неблагоприятных исходов пациентов, негативно отражается на сроках госпитализации, влечет повышение затрат системы здравоохранения. В настоящее время актуальной проблемой клинической медицины является своевременная диагностика саркопении в условиях коморбидности и разработка комплексных программ терапии, учитывая вовлеченность мышечной ткани и ее значимую роль в отдаленных исходах для пациентов.

Ключевые слова: саркопения, мышечная ткань, хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический легочный фиброз, пневмония.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Сергеева В.А., e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru
Для цитирования. Сергеева В.А., Булгакова С.В. Саркопения при заболеваниях органов дыхания. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):117–128. doi: 10.18699/SSMJ20250611

Sarcopenia in respiratory diseases

V.A. Sergeeva[1], S.V. Bulgakova[2]

[1] Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Minzdrav of Russia 410012, Saratov, Bolshaya Kazachya st., 112

[2] Samara State Medical University of Minzdrav of Russia 443099, Samara, Chapaevskaya st., 89

Abstract

According to the current consensus published by the European Working Group in 2018, sarcopenia is considered not only as a geriatric syndrome caused by age-related degeneration of muscles, which are manifested by a decrease in

strength, mass and functionality. A secondary form of pathology is also distinguished, which is a consequence of a wide range of diseases and conditions, which can develop regardless of age. Many respiratory diseases are currently known as possible causes of secondary sarcopenia, in which catabolic processes in muscle tissue were previously interpreted within the framework of systemic pathogenic effects. In 2021, a Japanese working group of researchers identified a separate phenotype – respiratory sarcopenia, which is associated with a decrease in strength, mass and functionality of the respiratory muscles, observed in a significant number of patients with various diseases, primarily of the respiratory tract, and with aging. The development of sarcopenia (both primary and secondary) has an important prognostic value, as a rule, it is associated with a severe course, a worse response to therapy, and unfavorable outcomes. The aim of the review was to accumulate and systematize the data of international open-access scientific publications since 2019 on sarcopenia and diagnostic approaches for its assessment in the most common respiratory diseases. The most relevant clinical and observational data are presented in the article. It was concluded that striated muscle damage in a wide range of respiratory tract diseases increases the risk of adverse patient outcomes, negatively affects the duration of hospitalization, and entails an increase in the costs of the healthcare system. Currently, a pressing problem in clinical medicine is the timely diagnosis of sarcopenia in conditions of comorbidity and the development of complex therapy programs, taking into account the involvement of muscle tissue and its significant role in long-term outcomes for patients.

Key words: sarcopenia, muscle tissue, COPD, idiopathic lung fibrosis, pneumonia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Sergeeva V.A., e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru
Citation. Sergeeva V.A., Bulgakova S.V. Sarcopenia in respiratory diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):117–128. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250611

Введение

У большинства пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта снижена выносливость к физическим нагрузкам. Это результат суммационного воздействия целого ряда патофизиологических механизмов, лежащих в основе разных патологических процессов. Чаще всего в качестве основного симптома, ограничивающего нагрузки, выступает одышка, имеющая полиэтиологичный и мультифакториальный статус (нарушение функции внешнего дыхания и газообмена, последствия динамической гиперинфляции, сердечно-сосудистые нарушения, ожирение, декондиционирование и др.) [1]. Оценивая вклад каждого патогенетического компонента в происхождение одышки в отдельно взятой клинической ситуации у различных пациентов, трудно расставить приоритеты. Для клиницистов базис в этом понимании будет составлять непосредственно патологический процесс, происходящий на фоне того или иного заболевания дыхательной системы, последствием которого будет ухудшение газообмена, существенная роль также будет отводиться вовлеченности сердечно-сосудистой системы в общий континуум с развитием недостаточности кровообращения (например, хроническое легочное сердце). Мышечной системе в общем наборе факторов обычно придается второстепенное значение. Однако хорошо известно, что большинство хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта часто сопровождается ухудшением состояния скелетных мышц, вследствие чего теряется их сила, масса и функциональность. Долгое время данные проявления считались так называемыми системными эффектами различных патологий. У таких пациентов возрастает тенденция к ухудшению течения основного заболевания, увеличивается частота госпитализаций, в целом хуже прогнозы на выживаемость. Опубликование Европейской рабочей группой по саркопении (EWGSOP2) обновленной концепции в 2018 г. заставило взглянуть на поражение мышечной ткани при широком спектре заболеваний внутрен-них органов под другим углом. Впервые было предложено рассматривать этот континуум как вторичную саркопению – снижение мышечной силы, массы и функциональности вследствие различных патологических процессов [2]. Сходные проявления наблюдались у значительного числа лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и отмечавших мышечную слабость, утомляемость, одышку спустя длительное время после завершения острой фазы инфекционного заболевания, что повысило интерес к данной проблеме [3]. Таким образом, саркопения вышла за пределы гериатрических компетенций и приобрела новое значение в клинике внутренних болезней.

Диагностические подходы в выявлении саркопении (респираторной саркопении) при патологии органов дыхания

Как сказано выше, пациенты с заболеваниями респираторного тракта при наличии саркопении имеют тенденцию к ухудшению прогнозов на выживаемость, что требует повышенного внимания клиницистов, своевременной оптимизации терапевтических стратегий и динамического мониторинга витальных параметров. В связи с этим наиболее актуальным и обсуждаемым подходом в ведении таких пациентов остается быстрая и доступная диагностика саркопении как клинического предиктора неблагоприятных исходов, которую могли бы проводить врачи различных специальностей, сталкивающиеся с данной клинической ситуацией. Следует понимать, что возможен выбор стандартизованного диагностического подхода к выявлению общей саркопении всего тела, чаще всего осуществляемого в РФ по обновленному алгоритму EWGSOP2 от 2018 г. [2]. На старте выполняется анкетирование по опроснику SARC-F (при наборе 5 и более баллов предполагается наличие саркопении), затем кистевая динамометрия, при снижении показателей которой, руководствуясь принятыми нормативами (ниже 27 кг для мужчин и 16 кг для женщин), саркопению можно считать вероятной. Диагноз подтверждается с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), визуализирующих методик (компьютерная томография (КТ), МРТ, УЗИ) либо биоимпедансного анализа состава тела (БИА) [2]. Этот этап вызывает много вопросов, так как ДРА достаточно редко выполняется в непрофильных клиниках, а большинство других диагностических методов определения мышечной массы не имеют стандартизированных показателей, соответствующих проявлениям саркопении, и многие исследователи предлагают свои подходы, руководствуясь собственным клиническим опытом. Для оценки тяжести саркопении выбираются различные тесты на мышечную функциональность (скорость ходьбы на различное расстояние, краткую батарею тестов физического функционирования или отдельные тесты из нее и др.), однако не всегда в исследовании ставится задача интерпретации тяжести патологического процесса, наиболее важно установление факта наличия самой саркопении. Диагностические подходы разных авторов по выявлению саркопении у пациентов с респираторными заболеваниями представлены в табл. 1.

Из представленных данных следует отсутствие единого подхода к диагностике саркопении при различных патологиях дыхательной системы разными исследователями. Возможно, выбор КТ в качестве визуализирующей методики оценки мышечной ткани пациентов доступен при ИЛФ, так как входит в программу обследования таких пациентов, но для других патологий этот метод ввиду его небезопасности и дороговизны не может рассматриваться как базовый и скрининговый. Лабораторные методы пока не подтвердили свою высокую специфичность в отношении саркопении и являются, скорее, дополнительными в общем алгоритме. Наиболее доступными представляются кистевая динамометрия и БИА. Широкое распространение биоимпедансных анализаторов состава тела, их компактность и легкость проведения исследования позволяют применять данные приборы в различных областях медицины.

Отдельная форма респираторной саркопении была выделена Японской рабочей группой в 2021 г. [14]. Впоследствии алгоритм диагностики был переосмыслен и закреплен согласительным документом нескольких компетентных научных сообществ, опубликованным в 2023 г. Он подразумевает снижение силы, массы и функциональности дыхательной мускулатуры, в связи с чем смещает приоритеты в диагностических подходах в пользу поперечно-полосатой мускулатуры респираторного аппарата [15]. В настоящее время нет определенного мнения о существовании изолированной респираторной саркопении без вовлечения мышц всего тела. В работе T. Okazaki et al. при развитии тяжелой пневмонии у пациентов отмечена сохранность силы сжатия кисти при снижении MIP и MEP – основных параметров силы дыхательной мускулатуры [13]. Очевидно, что при пневмонии – остром инфекционном заболевании – вероятнее всего, развивается вторичная острая саркопения, которая является обратимой по мере полного выздоровления и восстановления пациента. Возможно, повреждение мышечной ткани в период системной воспалительной реакции наиболее выражено в отношении дыхательного аппарата ввиду особенностей заболевания – боль в грудной клетке, ограничение дыхательных экскурсий, снижение объема вдоха и выхода и т.д. Хронические заболевания дыхательной системы в большей степени ассоциированы с хронической саркопенией и сопровождаются снижением мышечной силы практически всех мышц, в данном случае респираторная саркопения будет лишь значимым клинико-диагностическим паттерном системного процесса. Несмотря на приоритетность методов MIP и MEP в оценке силы дыхательной мускулатуры [16], пока еще они остаются недоступными большинству клиницистов, поэтому для установления наличия ре-

Таблица 1. *Диагностические подходы к выявлению саркопении и ее клинико-функциональные взаимосвязи с патологией органов дыхания*

Table 1. *The diagnostic approaches of sarcopenia detection and its clinical and functional relationships with respiratory pathology*

Количество участников, характеристика	Метод диагностики саркопении	Основные результаты	Ссылка
Систематический обзор и метаанализ 56 исследований пациентов с ХОБЛ (всего более 180 тыс. участников), средний возраст > 60 лет	Кистевая динамометрия, ДРА, БИА, окружность голени, 6-минутный тест	Более высокая распространенность саркопении среди мужчин, пациентов со стадиями ХОБЛ GOLD III–IV. Саркопения ассоциирована с низкими значениями $ОФВ_1$, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индексов Тиффно и Генслера, гиподинамией, ухудшением симптомов ХОБЛ, снижением качества жизни. Частота саркопении при ХОБЛ 27 %	[5]
120 пациентов с ХОБЛ, возраст 76,7±8,78 года	Кистевая динамометрия, БИА, тест подъема со стула, скорость ходьбы на 6 м	Саркопения увеличивает риск обострений ХОБЛ у пожилых. Саркопения у пожилых людей с ХОБЛ связана с низким $ОФВ_1$, ИМТ и уровнем гемоглобина, более тяжелыми гериатрическими синдромами, худшим качеством сна	[6]
Систематический обзор и метаанализ 15 исследований (7583 пациента с ХОБЛ), возраст > 60 лет	Скорость ходьбы, кистевая динамометрия, анкетирование SARC-F, окружность икры, БИА, индекс безжировой массы, индекс скелетных мышц, индекс массы скелетных мышц конечностей, ДРА	Связь саркопении с выраженностью одышки по шкале mMRC, возрастом. Частота встречаемости саркопении при ХОБЛ 29 %	[7]
119 пациентов с ИЛФ, средний возраст 67 лет	КТ-площадь поперечного сечения мышц, выпрямляющих позвоночник	Снижение мышечной массы, измеренной с помощью КТ, ассоциировано с худшим прогнозом пациентов с ИЛФ	[8]
49 пациентов с ИЛФ, возраст 73,0 ± 7,7 года	Индекс саркопении = сывороточный креатинин/сывороточный цистатин С × 100	Низкий индекс саркопении (< 0,88) ассоциирован с высокой частотой саркопении, худшим качеством жизни и выраженностью одышки	[9]
83 пациента с ИЛФ, медиана возраста 72,5 года	Критерии Европейской рабочей группы по саркопении 2018 г. (кистевая динамометрия, БИА, скорость ходьбы на 4 м)	Саркопения ассоциирована с тяжелым течением ИЛФ, малоподвижным образом жизни	[10]
312 пациентов с острым алкогольным абстинентным синдромом, средний возраст > 50 лет	Индекс саркопении = сывороточный креатинин / сывороточный цистатин С × 100	Низкий индекс саркопении связан с увеличением риска развития пневмонии	[11]

Окончание табл.1

365 пациентов, перенесших операцию по поводу рака пищевода, старше 65 лет	КТ индекс массы поясничной мышцы (двусторонняя площадь поясничной мышцы / высота ^{2}), ПСВ	Более высокая частота послеоперационной пневмонии в группе с саркопенией, снижение выживаемости через 3 года в группе пациентов с саркопенией	[12]
82 пациента старше 70 лет, из них 47 с пневмонией	MIP, MEP, кистевая динамометрия, БИА	Повышение риска пневмонии при выявлении респираторной саркопении и снижении общей мышечной массы.	[13]

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ИМТ – индекс массы тела; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; MIP – maximal inspiratory pressure (максимальное инспираторное давление на уровне ротовой полости); MEP – maximal expiratory pressure (максимальное экспираторное давление на уровне ротовой полости).

спираторной саркопении также требуются упрощенные скрининговые подходы, среди которых рассматриваются отдельные параметры функции внешнего дыхания, оцениваемые с помощью спирометрии (ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ), и ПСВ, которую можно определить с помощью портативного недорогого прибора – пикфлуометра. Работы с наибольшим числом участников, демонстрирующие тесную связь показателей внешнего дыхания с силой поперечно-полосатой мускулатуры всего тела и таким образом подчеркивающие возможность разных подходов в диагностике саркопении, представлены в табл. 2.

Представленные работы со значительным числом пациентов демонстрируют возможности разных диагностических подходов в определении саркопении. В условиях сочетания с респираторной патологией проведение спирометрических тестов оценки состояния функции внешнего дыхания является рутинным методом диагностики и входит в стандарт ведения таких пациентов согласно клиническим рекомендациям, поэтому, даже основываясь на полученных данных, клиницист может сделать вывод о наличии гипотетической саркопении у курируемого пациента. Однако для этого необходима разработка соответствующих диагностических критериев по каждому по-

Таблица 2. *Спирометрические показатели как возможные методы диагностики саркопении*

Table 2. *Spirometry indices as possible methods of sarcopenia diagnostics*

Показатель	Объем выборки исследования, возраст участников	Связь с первичной (возраст-ассоциированной) саркопенией	Ссылка
$ОФВ_1$, ФЖЕЛ	463 человека старше 65 лет, Корейское национальное обследование состояния здоровья и питания (KNHANES)	Положительная корреляция $ОФВ_1$, ФЖЕЛ с показателем безжировая масса тела/рост^2 у мужчин, низкие значения $ОФВ_1$, ФЖЕЛ более тесно ассоциированы с низкой мышечной массой у мужчин, чем у женщин	[17]
ФЖЕЛ, $ОФВ_1$	605 женщин старше 65 лет, проживающих в домах престарелых	Средние значения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ постепенно увеличивались в соответствии с квартилями силы хвата	[18]
ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ	1406 мужчин, возраст 53,1 ± 9,2 года, проходящих плановое обследование в клинике Сеула	КТ-измеренный индекс скелетных мышц (SMICT, см^2/(кг/м^2) определяли как площадь скелетных мышц на уровне L3, нормированную на ИМТ. Средние значения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ постепенно возрастали по мере увеличения квартилей SMICT	19]

Окончание табл.2

ПСВ	2559 человек, проживающих в домах престарелых (возраст ≥ 60 лет) в рамках шведского национального исследования старения и ухода	С возрастом отмечено уменьшение ПСВ и скорости ходьбы на короткое расстояние. Худшие прогнозы на выживание среди людей с комбинированными нарушениями дыхания и снижением скорости ходьбы	[20]
ФЖЕЛ, ПСВ, $ОФВ_1$	554 пожилых человека (226 мужчин, 328 женщин)	На показатель ФЖЕЛ больше влияет податливость дыхательной системы, чем сила дыхательных мышц. ПСВ не приемлема в качестве скринингового метода при наличии обструктивных нарушений. Для реальной клинической практики в качестве диагностики респираторной саркопении допустимы ФЖЕЛ и ПСВ. Учитывая высокую корреляцию ФЖЕЛ и ЖЕЛ, для облегчения выполнения дыхательного маневра пожилым пациентам возможно в качестве альтернативы рекомендовать выполнение ЖЕЛ. ПСВ возможно выполнять с помощью портативного индивидуального пикфлуометра	[21]

казателю и внесение поправок для расширения возрастных рамок проведения спирометрических тестов, так как в большинстве клиник исследование не выполняется лицам старше 75 лет, а частота встречаемости саркопении наибольшая именно среди данной возрастной когорты.

Респираторные заболевания и саркопения

Наиболее подробно вторичная саркопения описана у пациентов с ХОБЛ, при которой поражение мышечной ткани наиболее часто отмечено у пациентов с эмфизематозным фенотипом. Частота встречаемости саркопении при ХОБЛ по некоторым данным составляет до 55 %; учитывая признание патологии возраст-ассоциированным заболеванием, высокая распространенность может быть обусловлена старением [4]. Недавно опубликованный систематический обзор и мета-анализ Z. Yu et al. акцентирует внимание на нескольких значимых предикторах развития саркопении у пациентов с ХОБЛ: возраст и одышка по шкале mMRC (Modified Medical Research Council), при этом статус курения и ИМТ не продемонстрировали статистически значимых корреляционных связей с мышечной силой [7]. В целом, как показали авторы, риск развития саркопении у больных ХОБЛ в 1,51 раза выше, чем у пациентов без данной патологии [7]. Влияние возраста на вероятность развития саркопении не требует пояснения. Взаимосвязь выраженности одышки и поражения мышечной ткани может иметь как причинный, так и следственный характер. С одной стороны, гипоксемия – один из значимых патогенетических факторов катаболических изменений мышечного белка, с другой стороны, развитие респираторной саркопении (поражение поперечно-полосатой мускулатуры дыхательного аппарата) напрямую обусловливает усиление одышки либо ее сохранение у пациентов даже при условии ремиссии патологии. В работах других авторов также подчеркивается повышение частоты развития саркопении у лиц, страдающих ХОБЛ, при этом значимость придается таким патогенетическим факторам, как снижение аппетита, гиподинамии, применение глюкокортикостероидов, окислительный стресс, инсулинорезистентность и системное воспаление [22, 23]. Усиление катаболизма мышечных белков и уменьшение мышечной массы при ХОБЛ некоторые авторы связывают с повышением уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 [24].

Гендерные различия в частоте встречаемости саркопении при ХОБЛ практически не анализируются, однако есть данные о большей распространенности возрастных дегенеративных повреждений мышечной ткани у женщин. Данный факт некоторыми авторами связывается с большей восприимчивостью женщин к аффективным расстройствам (депрессии, тревожности), ассоциированным с повышением концентрации кортизола, который, в свою очередь, усиливает деградацию мышечного белка [25, 26]. В других работах, напротив, большая распространенность саркопении выявляется у мужчин [27].

Несмотря на преобладание саркопении, сопровождающейся снижением общей массы тела, среди пациентов с ХОБЛ можно наблюдать и саркопеническое ожирение – сочетание поражения мышечной ткани с признаками ожирения [28]. Помимо слабости поперечно-полосатой мускулатуры, в данной клинической ситуации существен-

ная негативная роль отводится висцеральной жировой ткани, оказывающей метаболические эффекты в виде повышения выраженности системного воспаления, а также непосредственного влияния на физиологию дыхания. Частота встречаемости данного фенотипа при ХОБЛ может достигать 10 % [27]. Собственные наблюдения и данные ряда исследований позволяют констатировать большую выраженность одышки у таких пациентов, повышение утомляемости, снижение работоспособности и показателей дыхательной функции, а следовательно, потенциально значительно большее негативное воздействие на качество и продолжительности их жизни [27–29].

Обобщая сведения из публикаций, посвященных саркопении у пациентов с ХОБЛ, можно утверждать, что данная коморбидность проявляется негативными взаимовлияниями на течении обеих патологий, увеличивает риск и сроки госпитализаций, осложнений и обусловливает худшие прогнозы для таких пациентов.

ИЛФ – одна из форм хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, характеризующаяся уменьшением дыхательных объемов легких, снижением газообмена, симптомами прогрессирующей одышки и малопродуктивным кашлем, а также снижением физической активности; как и ХОБЛ, признается возраст-ассоциированной патологией [30, 31]. Частота саркопении при ИЛФ, по некоторым данным, может достигать 32 % [32]. Несмотря на различие в механизмах нарушения функции внешнего дыхания при ХОБЛ и ИЛФ, общими патогенетическими факторами, объединяющими эти заболевания с саркопенией, являются низкоактивное системное воспаление, окислительный стресс, трофические нарушения, ускоренное биологическое старение, отмеченные также при раке легких и злокачественных новообразованиях иных локализаций [22, 33, 34]. ХОБЛ и ИЛФ в настоящее время считаются независимыми факторами риска рака легких, клиническая картина этих нозологий представлена общими симптомами – одышкой, слабостью, снижением работоспособности.

В настоящее время идет активное накопление работ, посвященных изучению особенностей взаимовлияния саркопении и ИЛФ, однако большинство клинических наблюдений проведено с небольшим числом участников. K. Fujita et al., изучая пациентов с ИЛФ и саркопенией, установили, что при сравнении с контрольной группой без саркопении лица с коморбидностью были старше, среди них чаще отмечалась депрессия, снижение дистанции 6-минутного теста ходьбы, ФЖЕЛ [35].

Сравнительный анализ выживаемости пациентов с ИЛФ продемонстрировал худшие показатели у пациентов с низкой мышечной массой, измеренной с помощью КТ грудных мышц на уровне 4-го грудного позвонка [36]. Сходные данные получены при КТ-оценке площади поперечного сечения мышц, выпрямляющих позвоночник, на уровне 12-го грудного позвонка. У пациентов со снижением данного параметра в течение 6 месяцев отмечалась худшая выживаемость, более того, в статистическом анализе данный показатель был более значимым, чем уменьшение ФЖЕЛ и ИМТ [8]. В ретроспективном когортном исследовании с участием 117 пациентов с ИЛФ более низкие показатели мышечной массы, измеренной с помощью КТ на уровне карины трахеи, независимо от пола, возраста, ИМТ и показателей функции дыхания рассматривались как фактор риска смертности от всех причин [37].

Несмотря на то, что для интерстициальных заболеваний легких наиболее характерным клиническим проявлением является прогрессирующая потеря массы тела пациентов, китайскими исследователями представлен интересный аналитический обзор, посвященный влиянию висцерального ожирения на процесс фиброзирования легочной ткани, качество жизни и прогноз пациентов с ИЛФ [38]. С точки зрения патогенетических влияний авторы отмечают негативное воздействие жировой ткани, играющей активную роль в ряде метаболических процессов через выработку адипокинов, включая нарушение работы липофибробластов легких, приводящее к замедлению обновления альвеолярных эпителиальных клеток, и в поддержании гомеостаза альвеолярных липидов. Дисфункциональные липофибробласты могут напрямую трансдифференцироваться в миофибробласты, что приводит к чрезмерной продукции внеклеточного матрикса и последующему легочному фиброзу. Помимо этого в качестве базисных патогенетических механизмов усугубления фиброзирования легких и параллельно с этим развития саркопении авторы приводят липотоксичность, инсулинорезистентность и повышенный уровень системного воспаления, обусловленный выработкой лептина и других провоспалительных адипокинов [38]. Небольшое число работ анализировали прогнозы пациентов с ИЛФ и саркопеническим ожирением. Действительно, частота встречаемости данного саркопенического фенотипа при ИЛФ невелика: так, P. Faverio et al. среди 90 пациентов с ИЛФ выявили только 2,3 % человек с саркопеническим ожирением [10]. Однако согласно результатам

статистического анализа Национального корейского исследования здоровья и питания от 2019 г., базирующегося на клинических данных 3044 лиц старше 60 лет, шансы развития рестриктивных заболеваний легких больше именно при наличии саркопенического ожирения, чем при саркопении, несаркопеническом ожирении и их отсутствии (отношение шансов 2,81; 95 % ДИ 1,72–4,59) [39].

Таким образом, несмотря на ограниченное количество клинических данных, можно с высокой вероятностью предполагать, что в развитии и прогрессировании ИЛФ, а также ухудшении функционального, эмоционального статуса, прогноза на выживаемость, саркопения и саркопеническое ожирение играют значимую негативную роль и могут служить важными диагностическими паттернами для клиницистов в планировании лечебных стратегий таких пациентов.

Пневмония остается в числе тяжелых острых инфекционных заболеваний с высокой летальностью среди пациентов старших возрастных групп. Многими исследователями негативные прогнозы на выживаемость связываются с высокой частотой аспирационных осложнений, обусловленных возрастными изменениями кашлевого и глотательного рефлексов. Недавно предложено в отдельную форму выделять саркопеническую дисфагию, характеризующуюся уменьшением массы и/или силы глотательных мышц и приводящую к нарушению глотания [40]. Действительно, среди факторов развития пневмонии в пожилом возрасте традиционно называют тихую аспирацию бактерий из ротовой полости, однако при сохранном кашлевом рефлексе вероятность развития инфекционного заболевания уменьшается [41]. В свою очередь, интенсивность кашлевого рефлекса напрямую зависит от сохранности дыхательных мышц, страдающих при респираторной саркопении, которая может быть отдельной составляющей общей саркопении всего тела. Статистические данные подтверждают худшие прогнозы на выживаемость у пациентов с аспирационной пневмонией и низкой мышечной силой [42]. T. Okazaki et al. предлагает рассмотреть порочный круг саркопении и пневмонии через системное воспаление, гиподинамию, мальнутрицию, обычно сопровождающие инфекционный процесс, а также приводящие к активации катаболических процессов в мышечной ткани; в свою очередь, именно такие пациенты становятся восприимчивыми к аспирационной пневмонии [43]. Саркопению как фактор риска развития пневмонии в своих работах назвали S. Huang et al. при изучении когорты пациентов со стабильной шизофренией [44] и L. Zhao et al. при изучении пациентов с синдромом отмены алкоголя [11].

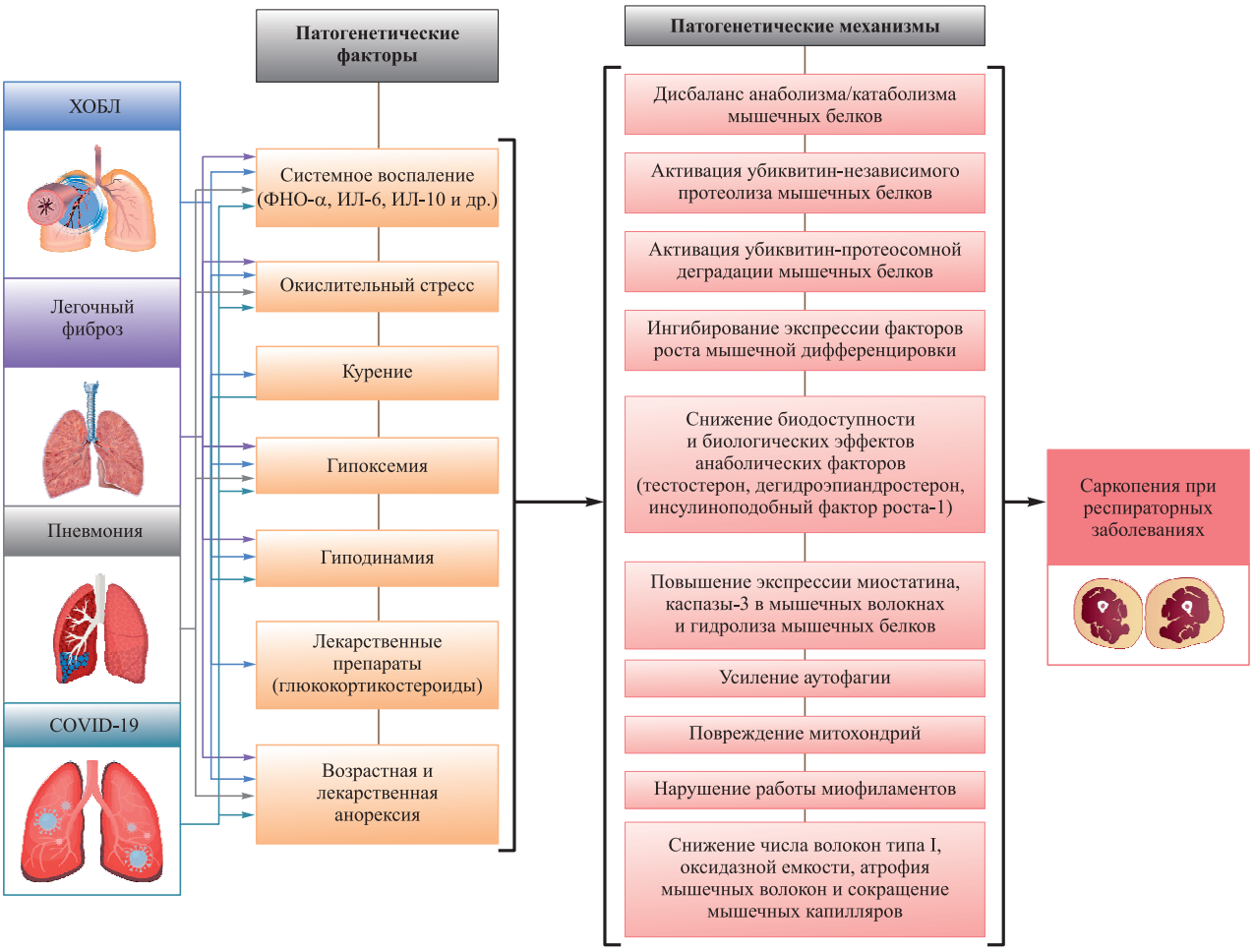
Обзор литературы, посвященный изучению частоты регистрации послеоперационных пневмоний, продемонстрировал увеличение риска развития данных осложнений в 2,62 раза у пациентов с наличием саркопении, особенно при оперативном лечении брюшной полости, что следует учитывать при проведении хирургических вмешательств у пожилых пациентов [45].

Пандемия новой коронавирусной инфекции преподнесла множество уроков клиницистам, среди пациентов с высоким риском летального исхода были пожилые люди с вероятной саркопенией. Патогенетические механизмы полиорганных поражений, присущие тяжелой генерализованной инфекции, затрагивали мышечную ткань, способствуя инициации острой саркопении у более молодых пациентов или прогрессированию хронической возраст-ассоциированной формы патологии у пожилых лиц [46]. Многие исследователи придерживались в этой связи термина «COVID-19-ассоциированная саркопения», подчеркивая роль вирусной инфекции в данном патологическом континууме. При этом сценарий дальнейшего течения процесса у пациентов старших возрастных групп до конца не ясен. В наших клинических наблюдениях гериатрических пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, отмечается преобладание лиц с саркопеническим ожирением. Как уже отмечено, висцеральный жир за счет эктопического отложения вносит дополнительный негативный вклад в физиологию дыхания, а также посредством усиления системного воспаления способствует усугублению дегенеративных процессов в мышечной ткани.

Таким образом, саркопения при пневмонии и инфекционных заболеваниях, сопровождающихся поражением дыхательного аппарата, может рассматриваться в качестве неблагоприятного предиктора тяжелого течения патологического процесса с высокой вероятностью аспирационных осложнений и летальных исходов. Наглядно основные патогенетические факторы и механизмы развития саркопении при обсуждаемых заболеваниях дыхательной системы отражены на рисунке.

Заключение

Проведенный обзор литературы акцентирует внимание врачей различных специальностей на проблеме коморбидности заболеваний респираторного тракта и саркопении. Анализ многочисленных клинических и статистических данных разных исследователей демонстрирует значимость своевременного выявления наличия саркопении у таких пациентов. В статье обсуждается



Патогенетические факторы и механизмы развития саркопении при респираторных заболеваниях
Pathogenic factors and mechanisms of sarcopenia in respiratory disease

возможность стандартного диагностического подхода к оценке снижения силы, массы и функциональности поперечно-полосатой мускулатуры через алгоритм EWGSOP2 от 2018 г., а также наиболее релевантный тренд – определение респираторной саркопении, рекомендованное Японской рабочей группой по саркопении 2021 г., для которой выбор скрининговых методик пока не однозначен. Учитывая стандартный объем диагностического обследования пациентов с патологией органов дыхания, показатели спирометрии и пикфлуометрии можно рассматривать в числе наиболее доступных в этой связи. Однако необходимы единые нормативы по ряду показателей функции внешнего дыхания, ориентируясь на которые можно было бы судить о развитии саркопении и продолжать углубленный диагностический поиск данной патологии с привлечением гериатров, врачей лечебной физкультуры, физиотерапевтов или иных специалистов для осуществления дальнейшей комплексной персонализированной программы лечебно-реабилитационных мероприятий каждого пациента.

Список литературы / References

1. Spruit MA., Singh SJ., Garvey C., ZuWallack R., Nici L., Rochester C., Hill K., Holland AE., Lareau SC., Man WD., … ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013;188:e11–e40. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST

2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., … Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition

and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169

3. Morley J.E., Kalantar-Zadeh K., Anker S.D. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(4):863–865. doi: 10.1002/jcsm.12589

4. Сергеева В.А., Рунихина Н.К. Патогенетические и клинические взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких, саркопении и старческой астении. *Рос. ж. гериатрич. мед.* 2024;(1):40–48. doi: 10.37586/2686-8636-1-2024-40-48

Sergeeva V.A., Runikhina N.K. Pathogenetic and clinical relationships between chronic obstructive pulmonary disease, sarcopenia and frailty. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;(1):40–48. [In Russian]. doi: 10.37586/2686-8636-1-2024-40-48

5. He J., Li H., Yao J., Wang Y. Prevalence of sarcopenia in patients with COPD through different musculature measurements: An updated meta-analysis and meta-regression. *Front. Nutr.* 2023;10:1137371. doi: 10.3389/fnut.2023.1137371

6. Wu J.F., Jia J., Chen P., Wang X.F., Yang F.X., Liu Y., Ma Y.M., Jin J.W. Sarcopenia and its clinical correlation in elderly chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2023;27(20):9762–9772. doi: 10.26355/eurrev_202310_34150

7. Yu Z., He J., Chen Y., Zhou Z., Wang L. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS. ONE*. 2024;19(4):e0300730. doi: 10.1371/journal.pone.0300730

8. Nakano A., Ohkubo H., Taniguchi H., Kondoh Y., Matsuda T., Yagi M., Furukawa T., Kanemitsu Y., Niimi A. Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci. Rep*. 2020;10(1):2312. doi: 10.1038/s41598-020-59100-5

9. Fujita K., Ohkubo H., Nakano A., Takeda N., Fukumitsu K., Fukuda S., Kanemitsu Y., Uemura T., Tajiri T., Maeno K., … Niimi A. Serum creatinine/cystatin C ratio is a surrogate marker for sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2022;22(1):203. doi: 10.1186/s12890-022-02000-3

10. Faverio P., Fumagalli A., Conti S., Madotto F., Bini F., Harari S., Mondoni M., Oggionni T., Barisione E., Ceruti P., … Luppi F. Sarcopenia in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study exploring prevalence, associated factors and diagnostic approach. *Respir. Res.* 2022;23(1):228. doi: 10.1186/s12931-022-02159-7

11. Zhao L., Huang S., Jing F., Yu T.T., Wei Z., Chen X. Pneumonia risk prediction in patients with acute alcohol withdrawal syndrome through evaluation of sarcopenia index as a prognostic factor. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):84. doi: 10.1186/s12877-023-03792-7

12. Zhang M., Xiong Y., Chen M., Xu D., Xu K., Tian W. Psoas muscle mass index and peak expiratory flow as measures of sarcopenia: relation to outcomes of elderly patients with resectable esophageal cancer. *Front. Oncol*. 2023;13:1303877. doi: 10.3389/fonc.2023.1303877

13. Okazaki T., Suzukamo Y., Miyatake M., Komatsu R., Yaekashiwa M., Nihei M., Izumi S., Ebihara T. Respiratory muscle weakness as a risk factor for pneumonia in older people. *Gerontology*. 2021;67(5):581–590. doi: 10.1159/000514007

14. Nagano A., Wakabayashi H., Maeda K., Kokura Y., Miyazaki S., Mori T., Fujiwara D. Respiratory sarcopenia and sarcopenic respiratory disability: concepts, diagnosis, and treatment. *J. Nutr. Health Aging*. 2021;25(4):507–515. doi: 10.1007/s12603-021-1587-5

15. Sato S., Miyazaki S., Tamaki A., Yoshimura Y., Arai H., Fujiwara D., Katsura H., Kawagoshi A., Kozu R., Maeda K., … Wakabayashi H. Respiratory sarcopenia: A position paper by four professional organizations. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2023;23(1):5–15. doi: 10.1111/ggi.14519

16. Сергеева В.А., Рунихина Н.К. Респираторная саркопения: патогенетические аспекты, подходы к диагностике. Пульмонология. 2024;34(6):869–878. doi: 10.18093/0869-0189-2024-4271

Sergeeva V.A., Runikhina N.K. Respiratory sarcopenia: aspects of pathogenesis, approaches to diagnosis. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2024;34(6):869–878 [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2024-4271

17. Jeon Y.K., Shin M.J., Kim M.H., Mok J.H., Kim S.S., Kim B.H., Kim S.J., Kim Y.K., Chang J.H., Shin Y.B., Kim I.J. Low pulmonary function is related with a high risk of sarcopenia in community-dwelling older adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2011. *Osteoporos. Int.* 2015;26(10):2423–2429. doi: 10.1007/s00198-015-3152-8

18. Son D.H., Yoo J.W., Cho M.R., Lee Y.J. Relationship between handgrip strength and pulmonary function in apparently healthy older women. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018;66(7):1367–1371. doi: 10.1111/jgs.15410

19. Choe E.K., Lee Y., Kang H.Y., Choi S.H., Kim J.S. Association between CT-measured abdominal skeletal muscle mass and pulmonary function. *J. Clin. Med.* 2019;8(5):667. doi: 10.3390/jcm8050667

20. Trevisan C., Rizzuto D., Maggi S., Sergi G., Welmer A.K., Vetrano D.L. Cross-sectional and longitudinal associations between peak expiratory flow and frailty in older adults. *J. Clin. Med.*. 2019; 8(11):1901. doi: 10.3390/jcm8111901

21. Kera T., Kawai H., Ejiri M., Ito K., Hirano H., Fujiwara Y., Ihara K., Obuchi S. Comparison of characteristics of definition criteria for respiratory sarcopenia-the otassya study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(14):8542. doi: 10.3390/ijerph19148542

22. Ma K., Huang F., Qiao R., Miao L. Pathogenesis of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Physiol*. 2022;13:850964. doi: 10.3389/fphys.2022.850964

23. Mollica M., Aronne L., Paoli G., Flora M., Mazzeo G., Tartaglione S., Polito R., Tranfa C., Ceparano M., Komici K., Mazzarella G., Iadevaia C. Elderly with COPD: comoborbitidies and systemic consequences. *J. Gerontol. and Geriatr*. 2021;69:32–44. doi: 10.36150/2499-6564-434

24. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:811751. doi: 10.3389/fendo.2022.811751

25. O'Connor D.B., Thayer J.F., Vedhara K. Stress and health: a review of psychobiological processes. *Annu. Rev. Psychol*. 2021;72:663–688. doi: 10.1146/annurev-psych-062520-122331

26. Sinam I.S., Chanda D., Thoudam T., Kim M.J., Kim B.G., Kang H.J., Lee J.Y., Baek S.H., Kim S.Y., Shim B.J., … Lee I.K. Pyruvate dehydrogenase kinase 4 promotes ubiquitin-proteasome system-dependent muscle atrophy. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(6):3122–3136. doi: 10.1002/jcsm.13100

27. Wang Z., Zhou X., Deng M., Yin Y., Li Y., Zhang Q., Bian Y., Miao J., Li J., Hou G. Clinical impacts of sarcopenic obesity on chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *BMC Pulm. Med*. 2023;23(1):394. doi: 10.1186/s12890-023-02702-2

28. Joppa P., Tkacova R., Franssen F.M., Hanson C., Rennard S.I., Silverman E.K., McDonald M.L., Calverley P.M., Tal-Singer R., Spruit M.A., … Rutten E.P. Sarcopenic obesity, functional outcomes, and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2016;17(8):712–718. doi: 10.1016/j.jamda.2016.03.020

29. Сергеева В.А., Булгакова С.В., Рунихина Н.К., Понедельникова Е. В. Бендопноэ у гериатрических пациентов с саркопеническими синдромами и ожирением. *Рос. ж. гериатр. медицины.* 2025;(1):66–74. doi: 10.37586/2686-8636-1-2025-66-74

Sergeeva V.A., Bulgakova S.V., Runikhina N.K., Ponedelnikova E.V. Bendopnea in geriatric patients with different body composition parameters: an observational study. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025;(1):66–74. doi: 10.37586/2686-8636-1-2025-66-74

30. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Илькович М.М., Коган Е.А., Мержоева З.М., Петров Д.В., Самсонова М.В., Терпигорев С.А., Трушенко Н.В., … Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):473–495. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495

Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Ilkovich M.M., Kogan E.A., Merzhoeva Z.M., Petrov D.V., Samsonova M.V., Terpigorev S.A., Trushenko N.V., … Shmelev E.I. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2022;32(3):475–495 [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495

31. Murtha L.A., Morten M., Schuliga M.J., Mabotuwana N.S., Hardy S.A., Waters D.W., Burgess J.K., Ngo D.T., Sverdlov A.L., Knight D.A., Boyle A.J. The role of pathological aging in cardiac and pulmonary fibrosis. *Aging Dis*. 2019;10(2):419–428. doi: 10.14336/AD.2018.0601

32. Hanada M., Sakamoto N., Ishimoto H., Kido T., Miyamura T., Oikawa M., Nagura H., Takeuchi R., Kawazoe Y., Sato S., … Kozu R. A comparative study of the sarcopenia screening in older patients with interstitial lung disease. *BMC Pulm. Med*. 2022;22(1):45. doi: 10.1186/s12890-022-01840-3

33. Sheehy R., McCormack S., Fermoyle C., Corte T. Sarcopenia in interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2024;33(174):240126. doi: 10.1183/16000617.0126-2024

34. Anjanappa M., Corden M., Green A., Roberts D., Hoskin P., McWilliam A., Choudhury A. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Tech. Innov. Patient Support Radiat. Oncol.* 2020;16:50–57. doi: 10.1016/j.tipsro.2020.10.001

35. Fujita K., Ohkubo H., Nakano A., Mori Y., Fukumitsu K., Fukuda S., Kanemitsu Y., Uemura T., Tajiri T., Maeno K., … Niimi A. Frequency and impact on clinical outcomes of sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2022;19:14799731221117298. doi: 10.1177/14799731221117298

36. Moon S.W., Choi J.S., Lee S.H., Jung K.S., Jung J.Y., Kang Y.A., Park M.S., Kim Y.S., Chang J., Kim S.Y. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir. Res.* 2019;20(1):35. doi: 10.1186/s12931-019-1001-6

37. Fujikawa T., Kondo S., Saito T., Inoue T., Otake K., Misu S., Sakai H., Ono R., Tomioka H. Impact of sarcopenia defined by carina-level skeletal muscle mass on the long-term prognosis of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med. Res*. 2022;82:100965. doi: 10.1016/j.resmer.2022.100965

38. Cheng X., Jiang S., Pan B., Xie W., Meng J. Ectopic and visceral fat deposition in aging, obesity, and idiopathic pulmonary fibrosis: an interconnected role. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):201. doi: 10.1186/s12944-023-01964-3

39. Lee S.E., Park J.H., Kim K.A., Kang Y.S., Choi H.S. Association between sarcopenic obesity and pulmonary function in Korean Elderly: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Calcif. Tissue Int*. 2020;106(2):124–130. doi: 10.1007/s00223-019-00623-z

40. Fujishima I., Fujiu-Kurachi M., Arai H., Hyodo M., Kagaya H., Maeda K., Mori T., Nishioka S., Oshima F., Ogawa S., … Yoshimura Y. Sarcopenia and dysphagia: Position paper by four professional organizations. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2019;19(2):91–97. doi: 10.1111/ggi.13591

41. Ebihara S., Sekiya H., Miyagi M., Ebihara T., Okazaki T. Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. *J. Thorac. Dis*. 2016;8(3):632–639. doi: 10.21037/jtd.2016.02.60

42. Buchman A.S., Boyle P.A., Wilson R.S., Gu L., Bienias J.L., Bennett D.A. Pulmonary function, muscle strength and mortality in old age. *Mech. Ageing Dev*. 2008;129(11):625–631. doi: 10.1016/j.mad.2008.07.003

43. Okazaki T., Ebihara S., Mori T., Izumi S., Ebihara T. Association between sarcopenia and pneumonia in older people. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2020;20(1):7–13. doi: 10.1111/ggi.13839

44. Huang S., Zhu T., Chen M., Lei X., Li Q., Tan Y., Chen X. Association between the severity of sarcopenia and pneumonia in patients with stable schizophrenia: a prospective study. *J. Nutr. Health Aging*. 2022;26(8):799–805. doi: 10.1007/s12603-022-1830-8

45. Shu X., Song Q., Huang X., Tang T., Huang L., Zhao Y., Lin T., Xu P., Yu P., Yue J. Sarcopenia and risk of postoperative pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J. Nutr. Health Aging*. 2025;29(3):100457. doi: 10.1016/j.jnha.2024.100457

46. Ali A.M., Kunugi H. Screening for sarcopenia (physical frailty) in the COVID-19 Era. *Int. J. Endocrinol*. 2021;2021:5563960. doi: 10.1155/2021/5563960

Информация об авторах:

Сергеева Виктория Алексеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8737-4264, e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0027-1786, e-mail: osteoporosis63@gmail.com

Information about the authors:

Victoria A. Sergeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8737-4264, e-mail: viktoriasergeeva@mail.ru

Svetlana V. Bulgakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0027-1786, e-mail: osteoporosis63@gmail.com

DOI: 616.831–005–009.1–036.8–085.82/.85 DOI: 10.18699/SSMJ20250612
Обзор литературы / Review article

Клинико-физиологическая характеристика факторов, лимитирующих восстановление нарушенных функций у пациентов после церебрального инсульта

Д.В. Соколов

Гродненский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Максима Горького, 80

Резюме

Инсульт остается одним из наиболее инвалидизирующих и социально значимых заболеваний, что обусловливает необходимость разработки и внедрения комплексных методов реабилитации. Основные проблемы восстановления связаны с широким спектром неврологических нарушений, включая двигательные дисфункции, когнитивные и психоэмоциональные расстройства, а также нарушения сна. Двигательные нарушения в верхней и нижней конечностях имеют значительные различия. Восстановление двигательной активности верхней конечности – наиболее сложная проблема из-за обширных нейрональных связей. Современные методы нейрореабилитации показали свою эффективность, однако доступность некоторых наиболее эффективных методик может быть ограничена. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения, включая депрессию и тревогу, значительно снижают мотивацию пациентов и ухудшают прогноз восстановления. Нарушения сна, обструктивное апноэ также негативно влияют на процесс реабилитации. Решение этих проблем включает разработку персонализированных реабилитационных программ, интеграцию когнитивных и двигательных методов реабилитации и их применение для коррекции психоэмоционального состояния пациентов и различных нарушений сна.

Ключевые слова: инсульт, двигательные нарушения, нейрореабилитация, когнитивные нарушения, депрессия, нарушения сна.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Соколов Д.В., e-mail: dr.avaskak@yandex.by
Для цитирования. Соколов Д.В. Клинико-физиологическая характеристика факторов, лимитирующих восстановление нарушенных функций у пациентов после церебрального инсульта. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):129–139. doi: 10.18699/SSMJ20250612

Clinical and physiological characteristics of factors limiting the restoration of impaired functions in patients after cerebral stroke

D.V. Sokolov

Grodno State Medical University
Republic of Belarus, 230009, Grodno, Maksima Gorkogo st., 80

Abstract

Stroke remains one of the most disabling and socially significant diseases, which necessitates the development and implementation of comprehensive rehabilitation methods. The main challenges of recovery are associated with a wide range of neurological disorders, including motor dysfunctions, cognitive and psychoemotional disorders, and sleep disorders in patients after a stroke. Motor disorders have differences in development and rehabilitation of upper and lower limbs. Therefore, the recovery of upper limbs is the most complicated problem due to the specifics of the neural organization and features of movement coordination. Most modern methods of neurorehabilitation have proven their efficiency, but the availability of some of the most effective techniques may be limited. Cognitive and psychoemotional disorders, including depression and anxiety, significantly reduce patient motivation and worsen the prognosis for recovery. Sleep

disorders, such as insomnia and obstructive apnea, also negatively affect the rehabilitation process. Prospects for solving these problems include the development of personalized rehabilitation programs, the integration of cognitive and motor rehabilitation methods, as well as their use to correct the psychoemotional state of patients and various sleep disorders.

Key words: stroke, movement disorders, neurorehabilitation, cognitive impairment, depression, sleep disorders.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Correspondence author. Sokolov D.V., e-mail: dr.avaskak@yandex.by
Citation. Sokolov D.V. Clinical and physiological characteristics of factors limiting the restoration of impaired functions in patients after cerebral stroke. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):129–139. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250612

Введение

Инсульт остается одним из самых инвалидизирующих заболеваний, а сохраняющийся высокий уровень нетрудоспособности и смертности делает его актуальной медико-социальной проблемой, требующей решения. Согласно статистике последних лет, предоставленной ВОЗ, число людей, пострадавших от инсульта, выросло на 70 %. Около 40 % пациентов имеют умеренную степень инвалидности, от 10 до 30 % – тяжелую. Актуальность проблемы обусловливает необходимость дальнейшего развития и поиск новых методов медицинской реабилитации данной категории пациентов. Неврологические нарушения, развивающиеся после инсульта (нарушение речи, двигательных функций, расстройства чувствительности, различные нейропсихические дефекты), осложняют восстановление пациентов, и определение данных проблем позволяет персонифицировать программы медицинской реабилитации, сделать их более результативными. Исследование, проведенное Р.Р. Гизатуллиным и соавт., убедительно показало, что четкая организация индивидуальной программы выступает определяющим аспектом успешного восстановления пациента [1–6].

Двигательные нарушения у пациентов после инсульта приводят к развитию физической, социальной и трудовой дезадаптации. В зависимости от объема и места поражения системы, регулирующей движения и включающей в себя множество структур (от моторных нейронов коры головного мозга до афферентных путей), формируется разнообразная картина дефектов. При повреждении коры головного мозга наблюдаются двигательные расстройства в виде апраксий, паратоний, подкорковой астазии. Нарушения, поражающие расположенные ниже структуры головного мозга, представлены экстра- и пирамидными расстройствами, сюда же относят мозжечковые атаксии. Поражения пирамидного тракта проявляются недостаточностью мышечного сокращения, утратой произвольного контроля над тонкими движениями, спастичностью, патологическими рефлексами.

Наиболее часто после перенесенного инсульта встречается спастический парез. Спастичность – это повышение мышечного тонуса, который, как правило, преобладает в сгибателях руки и разгибателях ноги и коррелирует со скоростью выполнения движения. Наблюдаемый при этом «феномен складного ножа» выступает одним из диагностических критериев, а походка Вернике – Манна представляется классическим примером нарушения двигательного стериотипа при спастическом парезе нижних конечностей. Оказывая существенное влияние на выполнение произвольных движений и со временем приводя к образованию контрактур, спастичность может не оказывать существенного влияния на функцию конечности, а в некоторых случаях и улучшать двигательную активность за счет формирования опоры при выполнении движения. Поражение пирамидных путей также представлено спастической дистонией, которая характеризуется непроизвольным тоническим сокращением мышц, приводящей к формированию неестественных поз. В отличие от спастичности, она не зависит от скорости выполнения движений и избирательно затрагивает как агонисты, так и антагонисты различных мышечных групп. В связи с «омоложением» инсульта все чаще встречается отсроченное развитие экстрапирамидных расстройств, которое связывают с процессами патологического спрутинга и межнейрональной коммуникации. Отсроченные синдромы, как правило, снижают качество восстановления пациента, так же как и наличие нейродегенеративных заболеваний [7–12].

Нарушение паттерна ходьбы, сопровождающееся неравностью шага, а также раскачиванием туловища в саггитальной и фронтальной плоскостях, наблюдается при поражениях мозжечка и лобно-мосто-мозжечкового пути. При тяжелых поражениях двигательные нарушения в виде син-

хронного покачивания головы и туловища (титубация) могут наблюдаться и в покое. Наличие визуального контроля позволяет отчасти повысить контроль при выполнении движения [11, 12].

Нарушения межнейрональных связей в ЦНС тесно связно с когнитивным и психоэмоциональным состоянием пациента. При этом дисфункция систем, регулирующих спонтанные и произвольные движения, демонстрирует большую вариабельность проявлений в зависимости от индивидуальных особенностей организма и характеризуется ограниченной эффективностью компенсаторных механизмов. На современном этапе развивающиеся после инсульта нарушения моторного характера, когнитивной и эмоциональной сферы, как правило, рассматриваются и регулируются как отдельные элементы заболевания. Вместе с тем установлена связь между скоростью и качеством восстановления двигательных функций пациентов, их когнитивными способностями и психоэмоциональным состоянием [10, 13–16].

Восстановление функции верхних и нижних конечностей имеет свои особенности, обусловленные различными причинами. Первое, как правило, оказывается менее эффективным и требует больше времени, чем последнее [17]. Моторные нарушения более выражены в верхних конечностях, чем в нижних, в связи с более сложным представительством в головном мозге, относительной филогенетической молодостью структур ЦНС, обеспечивающих движение, а также дублированием основных движений на уровне сегментов. Тонкая координация и выполнение многоплоскостных движений усложняют процесс реабилитации пациентов после перенесенного инсульта [18, 19]. Рандомизированное исследование Е.В. Исаковой и соавт. показало, что данная особенность обусловлена более сложной нейронной организацией и большим количеством задействованных в движении мышц и суставов. Это подтверждается данными о том, что полное восстановление функции верхней конечности наблюдается у 20 % пациентов, а нижней – у 75 % [6, 20].

Восстановление функции нижней конечности после перенесенного инсульта происходит, как правило, быстрее, что связано с более простой моторной функцией, неизбежным участием двух ног при ходьбе, а также ввиду значительного сегментарного контроля над механикой движения. Формирование локомоторной и постуральной нейросети на уровне поясничного утолщения спинного мозга также способствует скорейшему восстановлению функции ходьбы [19]. Исследование, проведенное T.M. Kesar et al., акцентировало внимание на недостаточной изученности нейропластичности кортикоспинального пути для нижних конечностей, что в определенной мере ограничивает понимание и снижает качество их восстановления [21]. Такие методы реабилитации, как роботизированные технологии и транскраниальная магнитная стимуляция, эффективны для восстановления как нижних, так и верхних конечностей [2, 21, 22]. Однако современные подходы в реабилитации, как правило, акцентируют внимание на восстановлении верхних или нижних конечностей вне зависимости друг от друга. S. Bovonsunthonchai et al. отметили важность координации движений между верхними и нижними конечностями для процесса восстановления пациентов после инсульта: согласно полученным авторами результатам, руки выступают важным фактором в улучшении походки и баланса у пациентов с инсультом, и исследователи рекомендуют тренировать паретичную верхнюю конечность для улучшения эффективности восстановления функции ходьбы [23].

Известно, что наиболее эффективно восстановление происходит в течение первых трех–шести месяцев после инсульта, что подчеркивает важность раннего начала реабилитации [13, 24, 25]. Модели восстановления верхней и нижней конечностей могут значительно различаться, при этом функция ног часто имеет более предсказуемую траекторию восстановления ввиду меньшего влияния посторонних факторов [26]. Это подтверждается результатами других исследований, которые указывают на незначительное влияние когнитивного статуса пациента на восстановление двигательной функции нижних конечностей [27]. Мотивация выступает важным предиктором эффективности реабилитации. Пациенты с выраженными нарушениями функции рук, как правило, демонстрируют более низкую мотивацию к восстановлению после перенесенного инсульта [19, 28]. Мотивационная приверженность может быть в меньшей степени связана с начальным функциональным статусом у пациентов с двигательными нарушениями в нижних конечностях, поскольку необходимость в мобильности стимулирует участие в программах реабилитации [29].

В свою очередь восстановление различных отделов верхней конечности неоднородно по структуре. Реабилитации проксимальной и дистальной части руки имеют отличия по множеству факторов, включая нейрофизиологические основы, механизмы и методы восстановления, а также индивидуальные характеристики пациентов. Комбинация двигательных и чувствительных нарушений вместе с развивающимся болевым синдромом или дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата может при-

водить к различным патологическим синдромам, например, «замороженное плечо», «согнутый локоть», «пронированное предплечье» [30]. Данное сочетание нарушений значимо ограничивает как использование дистального отдела руки, так и эффективность реабилитационных программ. Регулярные неудачи в попытках использования паретичной конечности приводят к формированию у пациента феномена «выученного неиспользования», в результате которого в повседневной активности он использует только здоровую руку, тем самым ухудшая прогнозы в реабилитации паретичной. Исключенная из регулярной деятельности пораженная конечность не имеет перспектив для восстановления утраченной функции, поскольку происходит торможение зон головного мозга, ответственных за ее движение [30].

Мышцы дистального отдела имеют более выраженную зависимость от времени их неиспользования, отсутствия двигательной активности в них, в том числе за счет феномена «выученного неиспользования», затрудняя восстановления со временем [19, 31]. Это может объяснить, почему реабилитация, сосредоточенная на проксимальных отделах, более эффективна на ранних этапах восстановления, тогда как дистальные отделы могут потребовать больше времени для восстановления. В месте с тем именно функция дистального отдела оказывает наибольшее влияние на возможность решения функциональных задач [32]. Различия в прохождении двигательных трактов также выступают фактором, обусловливающим разную скорость и эффективность восстановления моторной функции верхней конечности [2]. Характерные движения дистального отдела, такие как захват и манипуляция, более чувствительны к специфическим методам. Кроме того, активизация интактного полушария мозга через двусторонние движения может способствовать восстановлению функций паретичных конечностей, что особенно актуально для дистальных отделов руки [33]. Ряд исследований подтверждает связь между скоростью и качеством двигательного восстановления пациентов, когнитивными способностями и психоэмоциональным состоянием [15, 16].

Наряду с двигательной дисфункцией, имеют место когнитивные нарушения, представляющие собой широкий спектр различных расстройств, возникающих у пациентов после перенесенного инсульта. Несмотря на то что когнитивным нарушениям уделяется не так много внимания в лечении и восстановлении как двигательным или чувствительным дефектам, более 80 % пациентов имеют данные нарушения после инсульта [34, 35]. Расстройства когнитивной функции возникают в течение нескольких месяцев после сосудистой катастрофы, а также независимо от этого у всех пациентов развивается отсроченное когнитивное снижение. Проведенное A. Jacquin et al. исследование показало, что более 45 % пострадавших от инсульта имеют когнитивные нарушения спустя 3 месяца после инсульта [36]. Когнитивные дефекты, как и другие постинсультные симптомы, демонстрируют спонтанный регресс [37]. Вместе с тем Е.А. Коваленко и соавт. показали, что у 76,8 % пациентов когнитивные нарушения уменьшились или остались без изменений, а у 23,2 % постинсультных пациентов наблюдалось стойкое снижение когнитивной функции [38].

Развившиеся нарушения когнитивной функции оказывают значимое отрицательное влияние на все сферы жизни пациента. Проведенное D. Rohde et al. лонгитудинальное исследование показало, что различные нарушения когнитивных способностей связаны со снижением уровня независимости, ухудшением качества жизни и развитием тревожно-депрессивной симптоматики [39]. Именно количество затронутых поражением зон головного мозга, ответственных за когнитивные функции, определяет степень нарушения, а не общий объем повреждения. Вовлечение лимбической и лобной области в подавляющем большинстве коррелирует со снижением показателей когнитивных тестов у постинсультных пациентов [40]. Несмотря на прямую связь между инсультом и риском снижения когнитивных функций, это снижение не является исключительно его последствием. Социальный статус, сопутствующая патология, анамнез возникновения и особенности инсульта выступают теми факторами, которые повышают риск его развития. Именно эти факторы могут быть полезны для обнаружения лиц с наиболее высоким риском развития когнитивных нарушений и использованы для своевременной помощи [41]. Развивающиеся у пациента когнитивные дисфункции выступают важным фактором, ограничивающим его реабилитационный потенциал пациента и возможности дальнейшего самообслуживания, а также являются фактором риска повторного инсульта [42]. При этом разные нарушения имеют различную степень влияния на риск повторного инсульта, так, например, расстройства памяти увеличивали риск инсульта в 1,07 раза, речи – в 1,08 раза, внимания – в 1,14 раза [43]. В свою очередь нарушения внимания остаются одними из самых распространенных вариантов когнитивного нарушения постинсультных пациентов; несмотря на наличие споров по поводу частоты встречаемости, в острой фазе инсульта этот показатель колеблется от 46 до 92 % [5].

Восстановление когнитивной функции остается важным аспектом реабилитации постинсультных пациентов, которая в данном случае представляет собой подход, направленный на улучшение таких функций, как внимание, память, речь, способность принимать решения, и является компонентом многих национальных руководств [44]. Различные типы программ могут быть направлены как на восстановление функции, так и на ее компенсацию с упором на бытовые ситуации. По-прежнему важны разработка и поиск методик, позволяющих одновременно проводить двигательную и когнитивную реабилитацию [42, 45].

На качество жизни пациента после инсульта влияют не только особенности течения заболевания и его последствия, но и психоэмоциональное состояние больного [46, 47]. Формирование психоэмоциональных нарушений затрудняет восстановление утраченных функций, а также социальную и трудовую реабилитацию. Тревожно-депрессивные расстройства и развившаяся соматическая патология являются неблагоприятными факторами для восстановления нарушенных функций. Постинсультная депрессия имеет в своем течении два пика развития: 3–6 месяцев и 2–3 года [48]. Депрессивные признаки довольно разнообразны, это апатия, раздражительность, различные вегетативные расстройства, нарушения сна. Зависимость между инсультом и депрессией установлена уже давно: как инсульт является фактором риска для развития тревожно-депрессивных расстройств, так и тревожно-депрессивные расстройства увеличивают вероятность развития повторного инсульта [42, 49]. Пациенты с тревожно-депрессивными расстройствами не мотивированы к процессу реабилитации, что значительно снижает эффективность реабилитационных мероприятий [28, 39, 47].

Согласно исследованиям Е.А. Народова и соавт., роль правого и левого полушарий головного мозга в регуляции эмоций не равнозначна. Данный факт следует учитывать при организации индивидуальной помощи пациентам, где должен приниматься во внимание как неврологический, так и психологический аспект [50]. Важно создавать поддержку в виде психосоциального сопровождения на этапе реабилитации. Н.А. Пизов отмечает, что пациентам с высоким уровнем психоэмоционального стресса труднее справляться с физической реабилитацией и адаптацией к новым условиям жизни после инсульта, а вмешательство в эмоциональную сферу существенно увеличивает шансы на успешное восстановление [5]. Депрессия и тревога могут усугублять неврологические симптомы, что создает негативный цикл, который очень сложно разорвать без целенаправленного вмешательства. Кроме того, наличие тревожных расстройств и депрессии у пациентов, перенесших инсульт, ассоциируется с ухудшением когнитивных функций, что, в свою очередь, снижает качество жизни и затрудняет процесс восстановления. Поддержка психоэмоционального состояния может значительно улучшить результаты реабилитации и снизить уровень стресса [12, 35, 42].

Сон – важнейший физиологический процесс [51]. Его значимость особенно актуальна в отношении лиц, пострадавших от инсульта, поскольку нарушения сна могут выступать не только как фактор риска инсульта, но и как предиктор его исхода, влияя на качество и скорость восстановления пациента [52, 53]. Расстройства сна – широкое понятие, включающее в себя различные патологические состояния. Бессонница развивается в 50 % случаев в ближайшие месяцы после инсульта и имеет прямую связь с повреждением головного мозга [52, 54]. Гиперсомния, как еще один распространенный вид нарушений сна, оказывает значительное влияние на реабилитационный потенциал пациентов ввиду нарушений циклов сна–бодрствования, что ведет к снижению внимания и функции памяти [55]. Помимо этого гиперсомния выступает фактором риска развития инсульта [53]. Различные виды парасомний занимают небольшую часть расстройств и встречаются приблизительно у 10 % пациентов, несмотря на это, они также выступают неблагоприятным предиктором инфаркта головного мозга [56, 57].

Обструктивное апноэ во время сна представляет собой серьезную проблему для пациентов после инсульта. Развивающаяся во время сна гипоксия негативно сказывается на церебральном гомеостазе и, следовательно, на восстановительных процессах мозга, а также способна приводить к развитию аритмий, колебаниям артериального давления, гиперкоагуляции, что повышает риск повторного инсульта [58, 59]. Обструктивное апноэ сна также приводит к появлению депрессивной симптоматики, ухудшению когнитивных способностей и снижению качества жизни пациентов [60]. Сон выступает одним из механизмов, обеспечивающих процессы нейропластичности [61]. Нейротрофические факторы, вырабатываемые во время сна, улучшают внимание, память, влияют на эффективность обучения и, соответственно, отвечают за адекватность когнитивных функций. Таким образом, терапия, направленная на коррекцию различных нарушений сна, может значительно повысить эффективность восстановления пациентов после инсульта [62]. Существует прямая зависимость между двигательной активностью и

качеством сна, а различные его нарушения, недостаточный или некачественный сон влияют на конечное функциональное восстановление, особенно у лиц со средней степенью тяжести инсульта [63, 64].

Учитывая широкий спектр нарушений у рассматриваемой категории пациентов, необходимость разработки комплексных методов нейрореабилитации с учетом множества факторов, влияющих на качество восстановления нарушенных функций, для выделения основных проблем и перспектив нами обследовано 70 пациентов после перенесенного инсульта, находящихся на лечении в отделении медицинской реабилитации. Несмотря на современные достижения в нейрореабилитации, такие методы, как роботизированные технологии и транскраниальная магнитная стимуляция, оставались малодоступными для большинства пациентов, что отражает общую проблему ограниченного внедрения инновационных методик в клиническую практику.

В структуре двигательных расстройств преобладали нарушения функции верхних конечностей (65,71 % случаев), из которых 54,29 % составили легкие и 34,29 % – умеренные двигательные дефициты. Поражение нижних конечностей наблюдалось у 54,29 % больных, при этом 45,71 % случаев характеризовались умеренными, а 14,29 % – тяжелыми нарушениями. Полученные результаты согласуются с данными литературы, подтверждающими высокую распространенность постинсультных моторных расстройств с преобладанием легких и умеренных форм [2, 3, 5]. Оценка когнитивных функций по Монреальской шкале показала средний балл 21,56 ± 0,40, что соответствует умеренным когнитивным нарушениям. При этом у 58,57 % пациентов зафиксирована легкая степень расстройств, что создает благоприятные условия для восстановления при условии своевременной коррекции. Психоэмоциональный статус обследуемых характеризовался наличием клинически значимой тревоги в 14,29 % и субклинической – в 27,14 % случаев. Депрессивная симптоматика обнаружена у 17,14 % лиц, тогда как 48,57 % не демонстрировали признаков депрессии. Анализ качества сна выявил пограничные нарушения у 61,43 % пациентов, тяжелые расстройства – у 1,43 %, тогда как нормальные показатели зарегистрированы у 37,14 %. Следует отметить, что оценка проводилась преимущественно субъективными методами, что ограничивает интерпретацию данных, однако полученные результаты согласуются с известной высокой распространенностью нарушений сна у неврологических пациентов [52, 54].

Таким образом, восстановление после перенесенного инсульта остается актуальной задачей современной медицины. Несмотря на достижения в диагностике и терапии заболевания, восстановление постинсультных пациентов требует комплексного подхода. Основные трудности в реабилитации данной категории больных обусловлены широтой спектра развивающихся нарушений. Двигательные нарушения, являясь одними из самых распространенных, оказывают значимое влияния на физическую, трудовую и социальную дезадаптацию пациентов. Различия в скорости и эффективности восстановления верхних и нижних конечностей обусловливают индивидуализацию программ реабилитации. Когнитивные нарушения, наблюдаемые у большинства пациентов после инсульта, играют важную роль в прогнозе восстановления, так как не только ограничивают реабилитационный потенциал, но и увеличивают риск развития повторного инсульта. Ранняя корректировка когнитивных нарушений может значительно улучшить результаты лечения. Психотерапия является важным элементом восстановления, способствующим повышению мотивационной приверженности и улучшению качества жизни. Различные нарушения сна, такие как бессонница, гиперсомния и обструктивное апноэ, вносят значительный неблагоприятный вклад в восстановительный потенциал пациента, как влияя на психоэмоциональную и когнитивную сферу, так и выступая предиктором повторного инсульта. Коррекция этих нарушений может способствовать улучшению нейропластичности и ускорению процессов реабилитации. Будущие исследования должны продолжить изучение нюансов восстановления конечностей, сосредоточившись на использовании комбинированных методов, оказывающих воздействие как на двигательный дефект, так и на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние.

Заключение

Последствия инсульта оказывают неблагоприятное и взаимоотягощающие влияние на двигательные, когнитивные, психоэмоциональные состояния и качество сна. Широкий спектр развивающихся нарушений обусловливает необходимость дальнейшего развития комплексного подхода в нейрореабилитации, включающего коррекцию двигательного стереотипа с вовлечением когнитивных функций, таких как планирование движения, активация внимания, памяти, а также повышающего мотивацию пациентов к реабилитации, способствующего нормализации психоэмоционального состояния и сна.

Список литературы / References

1. Feigin V.L., Brainin M., Norrving B., Martins S., Sacco R.L., Hacke W., Fisher M., Pandian J., Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke*. 2022;17(1):18–29. doi: 10.1177/17474930211065917

2. Мельникова Е.А., Старкова Е.Ю., Разумов А.Н. Современный подход к физической реабилитации функций верхней конечности после инсульта. Обзор литературы. *Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2023;100(1):42–53. doi: 10.17116/kurort202310001142

Melnikova E.A., Starkova E.Yu., Razumov A.N. Modern view on upper limb physical rehabilitation after stroke. Literature review. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2023;100(1):42–53. [In Russian]. doi: 10.17116/kurort202310001142

3. Кандыба Д.В. Основы ухода за пациентом после инсульта. *Рос. семейн. врач.* 2019;23(2):5–14. doi: 10.17816/RFD2019205-14

Kandyba D.V. Basics of care for a patient with a stroke. *Rossiyskiy semeynyy vrach = Russian Family Doctor*. 2019;23(2):5–14. [In Russian]. doi: 10.17816/RFD2019205-14

4. Гизатуллин Р.Р., Ахмадеева Л.Р., Байков Д.Э., Хафизов М.М., Ахмадеева Э.Н. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография для прогнозирования исходов после церебрального инсульта. *Соврем. пробл. науки и образ*. 2022;6(1):102–102. doi: 10.17513/spno.32271

Gizatullin R.R., Akhmadeeva L.R., Baikov D.E., Khafizov M.M., Akhmadeeva E.N. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for predicting outcomes after cerebral stroke. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2022;6(1):102–102. [In Russian]. doi: 10.17513/spno.32271

5. Пизов Н.А. Реабилитация после инсульта. *Мед. сов*. 2023;(21):28–33. doi: 10.21518/ ms2023-429

Pizov N.A. Rehabilitation after stroke. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(21):28–33. [In Russian]. doi: 10.21518/ ms2023-429

6. Исакова Е.В., Егорова Ю.В. Визуальная и акустическая обратная связь по опорной реакции для нижних и верхних конечностей на примере пациентки после инсульта. *Альм. клин. мед*. 2021;49(6):435–442. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-016

Isakova E.V., Egorova Yu.V. Visual and acoustic feedback on the support reaction for upper and lower extremities: a case study of a female patient after a stroke. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(6):435–442. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-016

7. Classen J., Schnitzler A., Binkofski F., Werhahn K.J., Kim Y.S., Kessler K.R., Benecke R. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain*. 1997;120(4):605–619. doi: 10.1093/brain/120.4.605

8. Kollen B., van de Port I., Lindeman E., Twisk J., Kwakkel G. Predicting improvement in gait after stroke. *Stroke*. 2005;36(12):2676–2680. doi: 10.1161/01.STR.0000190839.29234.50

9. Haggard P., Cockburn J., Cock J., Fordham C., Wade D. Interference between gait and cognitive tasks in a rehabilitating neurological population. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2000;69(4):479–486. doi: 10.1136/jnnp.69.4.479

10. Posteraro L., Formis A., Grassi E., Bighi M., Nati P., Proietti Bocchini C., Todeschini E., Bidini C., Corsini D., Agosti M., Franceschini M. Quality of life and aphasia. Multicentric standardization of a questionnaire. *Eur. Medicophysica*. 2006;42(3):227–230.

11. Ghika-Schmid F., Ghika J., Regli F., Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: The Lausanne Stroke Registry. *J. Neurol. Sci.* 1997;146(2):109–116. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00290-0

12. Левин О.С., Боголепова А.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: клинические особенности и современные подходы к реабилитации. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2020;120(11):99–107. doi: 10.17116/jnevro202012011199

Levin O.S., Bogolepova A.N. Poststroke motor and cognitive impairments: clinical features and current approaches to rehabilitation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(11):99–107. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202012011199

13. Ingwersen T., Wolf S., Birke G., Schlemm E., Bartling C., Bender G., Meyer A., Nolte A., Ottes K., Pade O., … Thomalla G. Long-term recovery of upper limb motor function and self-reported health: results from a multicenter observational study 1 year after discharge from rehabilitation. *Neurol. Res. Pract*. 2021;3(1):66. doi: 10.1186/s42466-021-00164-7

14. Montero-Odasso M., Almeida Q.J., Bherer L., Burhan A.M., Camicioli R., Doyon J., Fraser S., Muir-Hunter S., Li K.Z.H., Liu-Ambrose T., … Canadian Gait and Cognition Network. Consensus on Shared Measures of Mobility and Cognition: From the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA). *J. Gerontol. Ser. A*. 2019;74(6):897–909. doi: 10.1093/gerona/gly148

15. Mullick A.A., Subramanian S.K., Levin M.F. Emerging evidence of the association between cognitive deficits and arm motor recovery after stroke: A meta-analysis. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2015;33(3):389–403. doi: 10.3233/RNN-150510

16. Ruan Y., Shi Y., Guo Y.F., Sun S.Y., Huang Z.Z., Wang Y.Z., Zheng Y., Wu F. Association between grip

strength, rapid gait speed and cognition in people aged 50 and above in Shanghai during 2009–2010. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2020;54(12):1414–1420. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20200714-01003

17. Liu Q., Liu Z., Cheng H., Xu Y., Wang F., Liu L., Hu X. The impact of reminiscent music therapy and robot-assisted rehabilitation on older stroke patients: a protocol for a randomized controlled trial. *Front. Neurol*. 2024;15:1345629. doi: 10.3389/fneur.2024.1345629

18. Nakayama H., Jørgensen H.S., Raaschou H.O., Olsen T.S. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen stroke study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1994;75(4):394–398. doi: 10.1016/0003-9993(94)90161-9

19. Коваленко А.П., Камаева О.В., Полещук Ю.Р., Ковлен Д.В. Шкалы и тесты в реабилитации и лечении пациентов со спастичностью верхней конечности. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2020;120(4):107–114. doi: 10.17116/jnevro2020120041107

Kovalenko A.P., Kamaeva O.V., Poleshchuk Yu.R., Kovlen D.V. Scales and tests in the rehabilitation and treatment of patients with spasticity of the upper limbs. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):107–114.[In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2020120041107

20. Захаров А.В., Пятин В.Ф., Колсанов А.В., Повереннова И.Е., Сергеева М.С., Хивинцева Е.В., Коровина Е.С., Куцепалова Г.Ю. Использование виртуальной реальности в качестве средства ускорения двигательной реабилитации пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. *Наука и инновации в мед*. 2016;1(3):62–66. doi: 10.35693/2500-1388-2016-0-3-62-66

Zakharov A.V., Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Poverennova I.E., Sergeeva M.S., Khivintseva E.V., Korovina E.S., Kutsepalova G.Yu. Using virtual reality as a method of accelerated rehabilitation among the patients after stroke. *Nauka i innovatsii v meditsine = Science and Innovations in Medicine*. 2016;1(3):62–66. [In Russian]. doi: 10.35693/2500-1388-2016-0-3-62-66

21. Kesar T.M., Stinear J.W., Wolf S.L. The use of transcranial magnetic stimulation to evaluate cortical excitability of lower limb musculature: Challenges and opportunities. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2018;36(3):333–348. doi: 10.3233/RNN-170801

22. Song J., Nair V.A., Young B.M., Walton L.M., Nigogosyan Z., Remsik A., Tyler M.E., Farrar-Edwards D., Caldera K.E., Sattin J.A., Williams J.C., Prabhakaran V. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology. *Front. Hum. Neurosci*. 2015;9:195. doi: 10.3389/fnhum.2015.00195

23. Bovonsunthonchai S., Hiengkaew V., Vachalathiti R., Vongsirinavarat M., Tretriluxana J. Effect of speed on the upper and contralateral lower limb coordination during gait in individuals with stroke. *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2012;28(12):667–672. doi: 10.1016/j.kjms.2012.04.036

24. Кайратова Г.К., Хисметова З.А., Жуманбаева Ж.М., Жолдасбекова А.С., Бримжанова М.Д., Смаилова Д.С. Аспекты реабилитации пациентов после инсульта. Обзор литературы. *Наука и здравоохр*. 2022;24(2):103–111. doi: 10.34689/SH.2022.24.2.013

Kairatova G.K., Khismetova Z.A., Zhumanbaeva Zh.M., Zholdasbekova A.S., Brimzhanova M.D., Smailova D.S. Scientific aspects of patient rehabilitation after stroke. Review literature. *Nauka i zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2022;24:103–111. [In Russian]. doi: 10.34689/SH.2022.24.2.013

25. Cho K.H., Hong M.R., Song W.K. Upper limb robotic rehabilitation for chronic stroke survivors: a single-group preliminary study. *J. Phys. Ther. Sci*. 2018;30(4):580–583. doi: 10.1589/jpts.30.580

26. Buma F., Kwakkel G., Ramsey N. Understanding upper limb recovery after stroke. *Restor. Neurol. Neurosci*. 2013;31(6):707–722. doi: 10.3233/RNN-130332

27. Aprile I., Guardati G., Cipollini V., Papadopoulou D., Monteleone S., Redolfi A., Garattini R., Sacella G., Noro F., Galeri S., Carrozza M.C., Germanotta M. Influence of cognitive impairment on the recovery of subjects with subacute stroke undergoing upper limb robotic rehabilitation. *Brain Sci*. 2021;11(5):587. doi: 10.3390/brainsci11050587

28. Li W., Zhu G., Lu Y., Wu J., Fu Z., Tang J., Zhang G., Xu D. The relationship between rehabilitation motivation and upper limb motor function in stroke patients. *Front. Neurol.* 2024;15:1390811. doi: 10.3389/fneur.2024.1390811

29. Zhai Y., Song L., Tong P., Peng K. Nursing influences on motor function recovery in patients on post stroke hemiplegia. *Rev. Bras. Med. Esporte*. 2023;29(2):e2023_0025. doi: 10.1590/1517-8692202329012023_0025

30. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Алексеевич Г.В. Методы оценки двигательных функций верхней конечности. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2016;116(7):101–107. doi: 10.17116/jnevro201611671101-107

Prokopenko S.V., Mozheiko E.Yu., Alekseevich G.V. Methods of assessment of movement functions in the upper limb. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(7):101–107. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201611671101-107

31. Hyakutake K., Morishita T., Saita K., Fukuda H., Shiota E., Higaki Y., Inoue T., Uehara Y. Effects of home-based robotic therapy involving the single-joint hybrid assistive limb robotic suit in the chronic phase of stroke: a pilot study. *BioMed. Res. Int*. 2019;2019:5462694. doi: 10.1155/2019/5462694

32. Hsieh Y., Lin K., Wu C., Shih T., Li M., Chen C. Comparison of proximal versus distal upper-limb robotic rehabilitation on motor performance after stroke:

a cluster controlled trial. *Sci. Rep*. 2018;8(1):2091. doi: 10.1038/s41598-018-20330-3

33. Мирютова Н.Ф., Чистякова В.А., Воробьев В.А., Зайцев А.А. Комплексная этапная реабилитация больных после острого нарушения мозгового кровообращения. *Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры*. 2017;94(2):4–11. doi: 10.17116/kurort20179424-11

Miriutova N.F., Chistyakova V.A., Vorob'ev V.A., Zaytsev A.A. The comprehensive step-by-step rehabilitation of the patients after acute disturbances of the cerebral circulation. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2017;94(2):4–11. [In Russian]. doi: 10.17116/kurort20179424-11

34. Jokinen H., Melkas S., Ylikoski R., Pohjasvaara T., Kaste M., Erkinjuntti T., Hietanen M. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur. J. Neurol*. 2015;22(9):1288–1294. doi: 10.1111/ene.12743

35. Боголепова А.Н., Левин О.С. Когнитивная реабилитация пациентов с очаговым поражением головного мозга. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2020;120(4):115–122. doi: 10.17116/jnevro2020120041115

Bogolepova A.N., Levin O.S. Cognitive rehabilitation of patients with focal brain damage.. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):115–122. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2020120041115

36. Jacquin A., Binquet C.,` Rouaud O., Graule-Petot A., Daubail B., Osseby G.V., Bonithon-Kopp C., Giroud M., Béjot Y. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J. Alzheimer's Dis*. 2014;40(4):1029–1038. doi: 10.3233/JAD-131580

37. Renton T., Tibbles A., Topolovec-Vranic J. Neurofeedback as a form of cognitive rehabilitation therapy following stroke: A systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177290. doi: 10.1371/journal.pone.0177290

38. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Динамика постинсультного когнитивного дефицита и основные факторы, которые на нее влияют. *Фарматека*. 2018;(5):46–52. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.46-52

Kovalenko E.A., Bogolepova A.N. Dynamics of post-stroke cognitive deficit and the main factors that influence it. *Farmateka = Pharmateca*. 2018;(5):46–52. [In Russian]. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.46-52

39. Rohde D., Gaynor E., Large M., Mellon L., Hall P., Brewer L., Bennett K., Williams D., Dolan E., Callaly E., Hickey A. The impact of cognitive impairment on poststroke outcomes: a 5-year follow-up. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol*. 2019;32(5):275–281. doi: 10.1177/0891988719853044

40. Zekry D., Duyckaerts C., Belmin J., Geoffre C., Herrmann F., Moulias R., Hauw J.J. The vascular lesions in vascular and mixed dementia: the weight of functional neuroanatomy. *Neurobiol. Aging*. 2003;24(2):213–219. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00066-0

41. Tang E.Y., Amiesimaka O., Harrison S.L., Green E., Price C., Robinson L., Siervo M., Stephan B.C. Longitudinal effect of stroke on cognition: a systematic review. *J. Am. Heart Assoc*. 2018;7(2):e006443. doi: 10.1161/JAHA.117.006443

42. Sibolt G., Curtze S., Melkas S., Putaala J., Pohjasvaara T., Kaste M., Karhunen P.J., Oksala N.K.J., Erkinjuntti T. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2013;84(7):722–726. doi: 10.1136/jnnp-2012-304084

43. Rostamian S., Mahinrad S., Stijnen T., Sabayan B., de Craen A.J.M. Cognitive impairment and risk of stroke. *Stroke*. 2014;45(5):1342–1348. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004658

44. Cappa S.F., Benke T., Clarke S., Rossi B., Stemmer B,. Heugten C.M. EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol*. 2005;12(9):665–680. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01330.x

45. Zakharova-Luneva E., Cooke D.M., Okano S., Hurst C., Geffen S., Eagles R. The relationship between cognition and functional outcomes in rehabilitation: FIMCog vs. MoCA. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2020;20(4):336–342. doi: 10.1111/ggi.13884

46. Paprocka-Borowicz M., Wiatr M., Ciałowicz M., Borowicz W., Kaczmarek A., Marques A., Murawska-Ciałowicz E. Influence of physical activity and socio-economic status on depression and anxiety symptoms in patients after stroke. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(15):8058. doi: 10.3390/ijerph18158058

47. Sagen-Vik U., Finset A., Moum T., Vik T.G., Dammen T. The longitudinal course of anxiety, depression and apathy through two years after stroke. *J. Psychosom. Res.* 2022;162:111016. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111016

48. Nakase T., Tobisawa M., Sasaki M., Suzuki A. Outstanding symptoms of poststroke depression during the acute phase of stroke. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0163038. doi: 10.1371/journal.pone.0163038

49. Robinson R.G. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol. Psychiatry*. 2003;54(3):376–387. doi: 10.1016/S0006-3223(03)00423-2

50. Народова Е.А., Шнайдер Н.А., Народова В.В., Ерахтин Е.Е., Карнаухов В.Е., Дмитренко Д.В. Роль специализации полушарий головного мозга в эмоциональном контроле. *Доктор.Ру*. 2020;19(4):23–28. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-23-28

Narodova E.A., Shnaider N.A., Narodova V.V., Erakhtin E.E., Karnaukhov V.E., Dmitrenko D.V. The role of brain hemispheric specialization in emotional regulation. *Doktor.Ru.* 2020;19(4):23–28. [In Russian]. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-23-2851.

51. St-Onge M.P., Grandner M.A., Brown D., Conroy M.B., Jean-Louis G., Coons M., Bhatt D.L.; American Heart Association Obesity, Behavior Change, Diabetes, and Nutrition Committees of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2016;134(18):e367–e386. doi: 10.1161/CIR.0000000000000444

52. Hermann D.M., Bassetti C.L. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016;87(13):1407–1416. doi: 10.1212/WNL.0000000000003037

53. Leng Y., Cappuccio F.P., Wainwright N.W.J., Surtees P.G., Luben R., Brayne C., Khaw K.T. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke. *Neurology*. 2015;84(11):1072–1079. doi: 10.1212/WNL.0000000000001371

54. Baylan S., Griffiths S., Grant N., Broomfield N.M., Evans J.J., Gardani M. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2020;49:101222. doi: 10.1016/j.smrv.2019.101222

55. Harris A.L., Elder J., Schiff N.D., Victor J.D., Goldfine A.M. Post-stroke apathy and hypersomnia lead to worse outcomes from acute rehabilitation. *Transl. Stroke Res.* 2014;5(2):292–300. doi: 10.1007/s12975-013-0293-y

56. Tang W.K., Hermann D.M., Chen Y.K., Liang H.J., Liu X.X., Chu W.C.W., Ahuja A.T, Abrigo J., Mok V., Ungvari G.S., Wong K.S. Brainstem infarcts predict REM sleep behavior disorder in acute ischemic stroke. *BMC Neurol*. 2014;14:88. doi: 10.1186/1471-2377-14-88

57. Gupta A., Shukla G., Mohammed A., Goyal V., Behari M. Restless legs syndrome, a predictor of subcortical stroke: a prospective study in 346 stroke patients. *Sleep Med*. 2017;29:61–67. doi: 10.1016/j.sleep.2015.05.025

58. Dalgaard F., North R., Pieper K., Fonarow G.C., Kowey P.R., Gersh B.J., Mahaffey K.W., Pokorney S., Steinberg B.A., Naccarrelli G., … Piccini J.P. Risk of major cardiovascular and neurologic events with obstructive sleep apnea among patients with obstructive sleep apnea among patients with atrial fibrillation. *Am. Heart J*. 2020;223:65–71. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.00159.

59. Ifergane G., Ovanyan A., Toledano R., Goldbart A., Abu-Salame I., Tal A., Stavsky M., Novack V. Obstructive sleep apnea in acute stroke. *Stroke*. 2016;47(5):1207–1212. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011749

60. Labarca G., Saavedra D., Dreyse J., Jorquera J., Barbe F.. Efficacy of CPAP for improvements in sleepiness, cognition, mood, and quality of life in elderly patients with osa: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2020;158(2):751–764. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.049

61. Duss S.B., Seiler A., Schmidt M.H., Pace M., Adamantidis A., Müri R.M., Bassetti C.L. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: A review of human and animal data. *Neurobiol. Sleep Circadian Rhythms*. 2017;2:94–105. doi: 10.1016/j.nbscr.2016.11.003

62. Костенко Е.В. Влияние хронофармакологической терапии мелатонином (мелаксен) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга у пациентов в восстановительном периоде инсульта. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2017;117(3):56–64. doi: 10.17116/jnevro20171173156-64

Kostenko E.V. Influence chronopharmacology therapy methionine (melaxen) on the dynamics of sleep disturbance, cognitive and emotional disorders, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with cerebral stroke in the early and late recovery periods. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):56–64. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro20171173156-64

63. Тазартукова А.Д., Страховская Л.В. Прогнозирование отдаленных исходов мозгового инсульта. *Ж. неврол. и психиатрии*. 2018;118(9-2):37–41. doi: 10.17116/jnevro201811809237

Tazartukova A.D., Strakhovskaya L.V. Long-term outcome prediction in patients with stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9-2):37–41. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201811809237

64. Joa K.L., Kim W.H., Choi H.Y., Park C.H., Kim E.S., Lee S.J., Kim S.Y., Ko S.H., Jung H.Y. The effect of sleep disturbances on the functional recovery of rehabilitation inpatients following mild and moderate stroke. *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. 2017;96(10):734–740. doi: 10.1097/PHM.0000000000000744

Сведения об авторе:

Соколов Дмитрий Вячеславович, ORCID: 0009-0005-4943-316X, e-mail: avaskak@yandex.by

Information about the author:

Dmitry V. Sokolov, ORCID: 0009-0005-4943-316X, e-mail: avaskak@yandex.by

Поступила в редакцию 16.06.2025
После доработки 20.08.2025
Принята к публикации 22.10.2025

Received 16.06.2025
Revision received 20.08.2025
Accepted 22.10.2025

УДК 661.728.7:616.832.95 DOI: 10.18699/SSMJ20250613
Обзор литературы / Review article

Бактериальная целлюлоза в нейрохирургии: перспективы использования для восстановления твердой мозговой оболочки

Т.М. Терехова[1], П.М. Ларионов[1], В.И. Ларькин[2], А.Е. Симонович[1], А.С. Шершевер[3], В.В. Ступак[1]

[1] Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

[2] Омская государственная медицинская академия Минздрава России 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

[3] Уральский государственный медицинский университет Минздрава России 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Резюме

Твердая мозговая оболочка играет ключевую роль в защите ЦНС, обеспечивая механическую и барьерную функции. Различные травмы, хирургические вмешательства и патологические состояния могут приводить к необходимости ее восстановления или замещения. Использование синтетических имплантатов или аутотрансплантатов часто сопровождается рисками, включая инфекции, аллергические реакции и отторжение. В последние годы растет интерес к биоцеллюлозе как к биоматериалу, обладающему уникальными свойствами, которые могут значительно улучшить исходы хирургического лечения. Цель настоящего обзора – изучение возможностей применения бактериальной целлюлозы в качестве заменителя твердой мозговой оболочки и анализ ее потенциальных преимуществ. Поиск научных источников в базах данных PubMed и Google Scholar осуществлен за период 2014–2024 гг. (с учетом ключевых работ, включая ранние исследования биосовместимости и нейрохирургических применений). Использовались следующие ключевые слова и словосочетания: бактериальная наноцеллюлоза, свойства бактериальной наноцеллюлозы, дефекты твердой мозговой оболочки, биосовместимость. Всего найдено 127 научных источников, посвященных применению бактериальной целлюлозы в нейрохирургии, включая исследования in vitro, in vivo и клинические перспективы. На основе анализа новизны и глубины изучения темы (включая механические свойства, иммунный ответ, регенерацию тканей) отобрано 32 статьи (после дублирующих публикаций), наиболее полно отражающих потенциал бактериальной целлюлозы в качестве биоматериала для восстановления твердой мозговой оболочки. Использовались следующие критерии отбора: приоритет публикациям за последние 10 лет (2014–2024); акцент на исследованиях с экспериментальными моделями in vivo (кролики, крысы) и данными по биосовместимости; включение обзоров, систематизирующих применение материала в нейрохирургии. Анализ литературы показал, что бактериальная целлюлоза представляет собой перспективный биоматериал с уникальными свойствами, включая высокую биосовместимость, гипоаллергенность и способность модулировать иммунный ответ в сторону противовоспалительного фенотипа. Ключевым фактором ее эффективности является тщательная очистка от эндотоксинов, что минимизирует воспалительные реакции. Особый потенциал бактериальная целлюлоза демонстрирует в экспериментально-клинической нейрохирургии как потенциальное медицинское изделие для замещения дефектов твердой мозговой оболочки.

Ключевые слова: бактериальная наноцеллюлоза, свойства бактериальной наноцеллюлозы, дефекты твердой мозговой оболочки, биосовместимость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Терехова Т.М., e-mail: t.terekhova98@gmail.com

Для цитирования. Терехова Т.М., Ларионов П.М., Ларькин В.И., Симонович А.Е., Шершевер А.С., Ступак В.В. Бактериальная целлюлоза в нейрохирургии: перспективы использования для восстановления твердой мозговой оболочки. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):140–146. doi: 10.18699/SSMJ20250613

Bacterial cellulose in neurosurgery: prospects for dural mater repair

Поступила в редакцию 07.07.2025
Received 07.07.2025
После доработки 19.07.2025
Revision received 19.07.2025
Принята к публикации 06.11.2025
Accepted 06.11.2025

T.M. Terekhova[1], P.M. Larionov[1], V.I. Larkin[2], A.E. Simonovich[1], A.S. Shershever[3], V.V. Stupak[1]

[1] *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Frunze st., 17*

[2] *Omsk State Medical Academy of Minzdrav of Russia 644099, Omsk, Lenina st., 12*

[3] *Ural State Medical University of Minzdrav of Russia 620028, Yekaterinburg, Repina st., 3*

Abstract

The dura mater plays a key role in protecting the central nervous system by providing mechanical and barrier functions. Various injuries, surgical interventions, and pathological conditions may require its repair or replacement. The use of synthetic implants or autografts often carries risks, including infections, allergic reactions, and rejection. In recent years, bacterial cellulose has gained attention as a biomaterial with unique properties that could significantly improve surgical outcomes. This review explores the potential of bacterial cellulose as a dura mater substitute and analyzes its advantages. A literature search was conducted in PubMed and Google Scholar (2014–2024), focusing on key studies of biocompatibility and neurosurgical applications. Keywords included bacterial nanocellulose, properties of bacterial nanocellulose, dura mater defects, biocompatibility. Out of 127 sources (*in vitro*, *in vivo*, and clinical studies), 32 articles were selected based on novelty, depth of research (mechanical properties, immune response, tissue regeneration), and relevance to dura mater repair. Priority was given to publications from the last decade (2014–2024), experimental in vivo models (rabbits, rats), and reviews on neurosurgical applications. A literature review has shown that bacterial cellulose is a promising biomaterial with unique properties, including high biocompatibility, hypoallergenicity, and the ability to modulate the immune response toward an anti-inflammatory phenotype. A key factor in its efficacy is thorough endotoxin removal, which minimizes inflammatory reactions. Bacterial cellulose demonstrates particular potential in experimental and clinical neurosurgery as a potential medical device for dura mater defect repair.

Key words: bacterial nanocellulose, properties of bacterial nanocellulose, dura mater defects, biocompatibility.

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

Correspondence author. Terekhova T.M., e-mail: t.terekhova98@gmail.com

Citation. Terekhova T.M., Larionov P.M., Larkin V.I., Simonovich A.E., Shershever A.S., Stupak V.V. Bacterial cellulose in neurosurgery: prospects for dural mater repair. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):140–146. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250613

Введение

Твердая мозговая оболочка (ТМО) играет ключевую роль в защите центральной нервной системы, обеспечивая механическую и барьерную функции. Различные травмы, хирургические вмешательства и патологические состояния могут приводить к необходимости восстановления или замещения ТМО. Использование синтетических имплантатов или аутотрансплантатов часто сопровождается рисками, включая инфекции, аллергические реакции и отторжение. В последние годы растет интерес к биоцеллюлозе как к биоматериалу, обладающему уникальными свойствами, которые могут значительно улучшить исходы хирургического лечения.

Несмотря на активное международное изучение бактериальной целлюлозы (БЦ), в Российской Федерации исследования в области ее применения в нейрохирургии находятся на начальной, но динамично развивающейся стадии [1–3]. На текущий момент на отечественном рынке и в клинической практике отсутствуют серийно производимые аналоги заменителей ТМО на основе БЦ, что подчеркивает актуальность и новизну данного направления. Существующие отечественные разработки в основном сосредоточены на изучении фундаментальных свойств БЦ. Проводимые исследования направлены на создание конкурентоспособного отечественного биоматериала, который мог бы в перспективе обеспечить импортозамещение в этой высокотех-

нологичной области медицины. Цель настоящего обзора – изучение возможностей применения БЦ в качестве заменителя ТМО и анализ ее потенциальных преимуществ.

Поиск научных источников в базах данных PubMed и Google Scholar осуществлен за период 2014–2024 гг. (с учетом ключевых работ, включая ранние исследования биосовместимости и нейрохирургических применений). Использовались следующие ключевые слова и словосочетания: бактериальная наноцеллюлоза, свойства бактериальной наноцеллюлозы, дефекты твердой мозговой оболочки, биосовместимость. Всего найдено 127 научных источников, посвященных применению БЦ в нейрохирургии, включая исследования *in vitro*, *in vivo* и клинические перспективы. На основе анализа новизны и глубины изучения темы (включая механические свойства, иммунный ответ, регенерацию тканей) отобрано 32 статьи (после дублирующих публикаций), наиболее полно отражающих потенциал БЦ в качестве биоматериала для восстановления ТМО. Использовались следующие критерии отбора: приоритет публикациям за последние 10 лет (2014–2024); акцент на исследованиях с экспериментальными моделями *in vivo* (кролики, крысы) и данными по биосовместимости; включение обзоров, систематизирующих применение материала в нейрохирургии.

Целлюлоза – один из самых распространенных полимеров в природе, встречающийся в растениях и производимый некоторыми микроорганизмами. Ее основным источником, удовлетворяющим промышленный спрос, является древесина. Однако целлюлозу также можно извлекать из различных растений, таких как лен, хлопок и конопля, которые используются для производства бумаги, одежды и других материалов [4]. Целлюлоза может быть получена не только из растений, но и из грибов, морских водорослей и бактерий, среди которых особый интерес представляет непатогенные грамотрицательные бактерии *Komagateibacter xylinus* [5]. БЦ отличается уникальной структурой и свойствами, что открывает широкие возможности для ее применения в медицине. Она способствует клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировке, тем самым ускоряя процесс заживления ран и реэпителизации. Биомедицинские устройства на основе БЦ характеризуются низкой токсичностью, способностью поддерживать влажную среду раны (40–70 %) и обеспечивать клеточный газообмен, что делает их идеальными для использования в регенеративной медицине [6]. Ключевым фактором эффективности БЦ является ее взаимодействие с клетками, которое напрямую зависит от ключевых физико-химических свойств материала (заряда поверхности, гидрофильности, микрорельефа [7]), различающихся в зависимости от способов получения материала.

Производство БЦ

Основным штаммом для получения БЦ медицинского назначения является *Komagataeibacter xylinus*, который обеспечивает высокую чистоту и биосовместимость материала. Однако разные штаммы (например, *K. hansenii*, *K. sucrofermentans*) используются в пищевой промышленности, косметологии и биотехнологии, поскольку их целлюлоза обладает специфическими свойствами. Для медицинских применений, таких как раневые покрытия и имплантаты, применяют только лабораторно синтезированную БЦ, что гарантирует стерильность и безопасность [7–9]. Бактерии *K. xylinus* способны продуцировать целлюлозу в четырех различных структурных формах (I–IV), однако наиболее исследованными остаются формы I и II. Считается, что выделяемая бактериями внеклеточная целлюлоза формирует защитную биопленку, которая не только регулирует доступ кислорода, но и предохраняет бактериальные колонии от обезвоживания [9].

Синтез целлюлозы начинается с поглощения глюкозы, которая последовательно превращается в глюкозо-1-фосфат, а затем, взаимодействуя с УТФ, преобразуется в УДФ-глюкозу. Целлюлозосинтаза А, активируемая цГМФ, полимеризует молекулы в линейные цепи β-1,4-глюкана, которые экструдируются через специализированные поры в клеточной стенке, формируя фибриллы внеклеточной целлюлозы. При нехватке глюкозы используется путь фруктозы [10]. После ферментации пленка содержит целлюлозу, метаболиты и биомассу, которые легко удаляются, обеспечивая высокую чистоту материала. Несмотря на схожесть молекулярных формул БЦ и растительной целлюлозы, их свойства различаются [11]. Основной метод производства – статическая ферментация в неглубоких контейнерах при 30 °C в течение 7–14 дней, но он имеет недостатки: длительное время роста, высокие затраты и неравномерное производство из-за различий в условиях [8].

Основными свойствами БЦ являются гипоаллергенность, гидрофильность, бактериостатические и противовоспалительные свойства, биосовместимость. Благодаря своей биосовместимости и структуре она показывает гипоаллергенность, высокую гидрофильность, механическую прочность. Однако биосовместимость, стабильность и взаимодействие БЦ с тканями организма в значительной степени зависят от методов предварительной очистки. Различные методы очистки позволяют удалить остатки микробных

клеток, биополимеры и другие примеси, но при этом могут по-разному влиять на структурные и функциональные характеристики БЦ. Оптимизация методов очистки БЦ существенно влияет на ее свойства. Как показано в исследовании [1], комбинированные методы (ферментно-детергентная обработка, термохимическая очистка) приводят к снижению воспалительной реакции по сравнению с традиционными подходами, а также улучшают интеграцию материала с тканями.

БЦ, продуцируемая *K. xylinus*, обладает высокой кристалличностью, прочностью и биосовместимостью. *In vivo* исследования показали, что имплантаты из БЦ вызывают лишь слабую воспалительную реакцию без отторжения, а нановолокна БЦ не проявляют токсичности, накапливаясь в макрофагах без нарушения работы иммунной системы [12]. БЦ не вызывает аллергических реакций, что делает ее безопасной для пациентов с предрасположенностью к аллергиям. В отличие от растительной целлюлозы, БЦ биоразлагаема, нетоксична и обладает нативной чистотой, не требуя дополнительной очистки от лигнина, пектина и гемицеллюлозы. Это делает ее идеальной для медицинских изделий, таких как раневые повязки и имплантаты [13]. БЦ способна снижать воспаление, ускоряя восстановление тканей [14]. Благодаря способности удерживать влагу, БЦ создает оптимальную среду для заживления ран и снижает риск раздражения кожи, что особенно важно для пациентов с чувствительной кожей [15]. Хотя БЦ сама по себе не обладает антимикробными свойствами, ее можно функционализировать антибиотиками или наночастицами серебра. Высокая плотность водородных связей в ее структуре позволяет эффективно удерживать антимикробные агенты, что делает ее перспективной для создания антибактериальных повязок [16].

Иммунный ответ на БЦ

Несмотря на биосовместимость БЦ, ее имплантация может вызвать иммунные реакции, включая активацию макрофагов. Макрофаги играют ключевую роль в иммунных реакциях, фагоцитируя патогены и представляя антигены Т-клеткам через комплекс пептид-МНС. При этом они выделяют активные формы кислорода и азота, что может вызывать повреждение тканей и способствовать развитию заболеваний [17]. Эти клетки широко распространены в различных тканях, включая кожу, печень, легкие и другие органы, где участвуют в заживлении и регенерации. Биоматериалы могут влиять на поляризацию макрофагов, способствуя дифференцировке клеток в провоспалительный фенотип M1 (с выделением IFN-γ, TNF-α, IL-17) или противовоспалительный фенотип M2 (с секрецией IL-10, TGF-β, VEGF), что важно для процессов тканевой регенерации [18].

Особый интерес представляет БЦ, которая способствует поляризации макрофагов в сторону M2-фенотипа, снижая воспаление и улучшая интеграцию имплантатов. Благодаря высокой пористости и способности удерживать влагу, БЦ создает благоприятную микросреду, подавляя продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов (например, IL-8) и уменьшая их цитотоксичность [19, 20]. Важно отметить, что макрофаги обладают пластичностью: их фенотип может меняться под действием внешних стимулов, передаваемых через сигнальные пути (например, PI3K/Akt), а также как следствие модификации биоматериалов. Например, анионные формы нанокристаллов целлюлозы (CNF) усиливают провоспалительную активность (TNF-α, IL-1β), тогда как катионные и пористые структуры CNF способствуют выработке противовоспалительного IL-10 [21].

Таким образом, регулируя свойства биоматериалов, можно управлять активностью макрофагов, минимизируя отторжение имплантатов и ускоряя восстановление тканей. Это открывает перспективы для разработки новых иммуномодулирующих материалов с низкой цитотоксичностью и высокой биосовместимостью [14, 18, 22].

Исследование БЦ в культуре клеток

Многочисленные исследования *in vitro* демонстрируют высокую биосовместимость БЦ, ее способность стимулировать клеточную миграцию и пролиферацию без выраженной цитотоксичности. Однако важным аспектом остается необходимость тщательной очистки материала от эндотоксинов для минимизации воспалительных реакций. Для оценки свойств БЦ используется широкий ряд культуральных методов.

Скретч-анализ, используемый для оценки миграции клеток *in vitro*, позволяет оценивать, как клетки перемещаются и заполняют пространство после создания «царапины» на клеточной культуре. Этот метод широко применяется в исследованиях заживления ран и воспалительных процессов [23]. При изучении миграции фибробластов дермального происхождения на БЦ показано, что микроструктуры поверхности БЦ значительно влияют на распределение и пролиферацию клеток, обеспечивая механические и биохимические сигналы, способствующие их миграции и прикреплению [24].

Анализ цитотоксичности БЦ, проведенный Y.M. Chen et al., показал, что ее деградация сопровождается высвобождением глюкозы, при

этом скорость деградации оставалась стабильной (58 % за 12 недель), что важно для длительных медицинских применений. Продукты деградации стимулировали пролиферацию остеобластов, а цитотоксичность этих продуктов со временем снижалась. Исходная БЦ демонстрировала низкую токсичность для клеток линии L929 и остео бластов, хотя реакция клеток различалась, что подчеркивает необходимость использования разнообразных клеточных моделей для оценки биосовместимости [25]. Тесты с клетками INS-1 и фибробластами Swiss 3T3 показали отсутствие значительной гибели клеток или изменений морфологии, подтверждая безопасность БЦ, однако эксперименты на крысах выявили острое и хроническое воспаление вокруг имплантированных мембран БЦ, связанное с наличием эндотоксинов; после депирогенизации воспалительная реакция значительно уменьшилась, сравнявшись с реакцией на медицинский силикон [26].

Исследование G.D. Kim et al. показало, что БЦ, в отличие от липополисахарида, не вызывает значительного повышения уровня циклооксигеназы-2 и простагландина E2 в клетках HUVEC, не увеличивает массу лимфатических узлов и селезенки у мышей и не стимулировала продукцию провоспалительных цитокинов (IL-4, интерферон-γ) в Т-клетках, что свидетельствует о ее низком потенциале индукции воспаления [27].

Биосовместимость БЦ напрямую зависит от степени ее очистки. Хотя эксперименты *in vitro* подтверждают низкую цитотоксичность БЦ и ее способность поддерживать клеточную миграцию и пролиферацию, применение *in vivo* требует тщательного удаления эндотоксинов. Оптимизация методов очистки позволит минимизировать воспалительные реакции, сохраняя при этом полезные свойства материала.

Применение в нейрохирургии

Использование БЦ в экспериментальной и клинической нейрохирургии является одним из наиболее перспективных научных направлений. Этот натуральный полимер обладает важными свойствами, о которых упоминалось выше, что делает его идеальным кандидатом для создания заменителей ТМО. БЦ не только способствует быстрой интеграции с окружающими тканями, но и минимизирует риск инфекционных осложнений, что особенно важно для пациентов с ослабленным иммунитетом или после серьезных вмешательств [28]. Идеальный материал для восстановления ТМО должен удовлетворять нескольким критериям: быть доступным и простым в производстве; обладать химической стабильностью, отсутствием токсичности, канцерогенов и риска передачи заболеваний; иметь хорошую биосовместимость для защиты от воспаления; предотвращать адгезию между ТМО и мозговой тканью, чтобы избежать утечки спинно-мозговой жидкости; обладать достаточной прочностью и гибкостью [28].

ТМО – это прочная двухслойная мембрана, защищающая головной и спинной мозг. Ее целостность критически важна, а дефекты могут возникать из-за травм, операций или опухолей, что требует своевременного устранения для предотвращения спаек и утечек спинно-мозговой жидкости [29, 30]. БЦ может использоваться для создания имплантатов, замещающих поврежденные участки ТМО. Исследования на животных подтверждают их безопасность: уровень провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) и маркеров воспаления (индуцибельная NO-синтаза, циклооксигеназа-2) был значительно ниже в группе с БЦ по сравнению с контрольной [31]. Кроме того, в экспериментах *in vivo* не наблюдалось инфекций, отеков или других осложнений, а уровни IL-6 и IL-1β были существенно снижены, что подтверждает биосовместимость и противовоспалительные свойства БЦ-мембран [32]. Эти данные свидетельствуют о том, что БЦ способствует эффективному заживлению и снижению воспаления после нейрохирургических операций.

Кроме того, использование БЦ в качестве восстановительного материала после черепно-мозговых травм может значительно улучшить клинические исходы и минимизировать риски инфекций и воспалительных реакций. В свете этих результатов можно утверждать, что БЦ является перспективным кандидатом для разработки новых имплантатов в нейрохирургии, способствуя не только защите нервной ткани, но и улучшению процессов заживления после хирургических вмешательств.

В нашей стране ведутся разработки, нацеленные на создание композитных материалов (БЦ – хитозан с потенциальным применением в регенераторной медицине), а также исследования, нацеленные на создание искусственных сосудов из целлюлозы, получаемой в условиях динамической культуры для реализации подхода «плетение формы» [2, 3].

Заключение

БЦ представляет собой перспективный биоматериал с уникальными свойствами, включая высокую биосовместимость, гипоаллергенность и способность модулировать иммунный ответ в сторону противовоспалительного фенотипа. Ключевым фактором ее эффективности является

тщательная очистка от эндотоксинов, что минимизирует воспалительные реакции. Особый потенциал БЦ демонстрирует в экспериментальной и клинической нейрохирургии как потенциальное медицинское изделие для замещения дефектов ТМО.

Список литературы / References

1. Ларионов П.М., Погорелова Н.А., Харченко А.В., Терещенко В.П., Ступак Е.В., Ступак В.В., Самохин А.Г., Корель А.В., Кирилова И.А. Оценка биосовместимости гель-пленок бактериальной целлюлозы при использовании ферментных и детергентных методов ее очистки в эксперименте у крыс. *Политравма*. 2024;(1):67–74. doi: 10.24412/1819-1495-2024-1-67-74

Larionov P.M., Pogorelova N.A., Kharchenko A.V., Tereshchenko V.P., Stupak E.V., Stupak V.V., Samokhin A.G., Korel A.V., Kirilova I.A. Evaluation of the biocompatibility of bacterial cellulose gel films using enzymatic and detergent cleaning methods in a rat experiment. *Politravma = Polytrauma*. 2024;(1):67–74. doi: 10.24412/1819-1495-2024-1-67-74

2. Lipovka A., Kharchenko A., Dubovoy A., Filipenko M., Stupak V., Mayorov A., Fomenko V., Geydt P., Parshin D. The effect of adding modified chitosan on the strength properties of bacterial cellulose for clinical applications. *Polymers (Basel).* 2021;13(12):1995. doi: 10.3390/polym13121995

3. Pogorelova N., Parshin D., Lipovka A., Besov A., Digel I., Larionov P. Structural and viscoelastic properties of bacterial cellulose composites: implications for prosthetics. *Polymers (Basel)*. 2024;16(22):3200. doi: 10.3390/polym16223200

4. Park M.A., Lee S.G., Choi K.H., Cho B.U. Effects of surface coating of cellulose II-based MFC on paper properties. *Journal of the Korea Technical Association of the Pulp and Paper Industry*. 2019;51(1):28–36. doi: 10.7584/JKTAPPI.2019.02.51.1.28

5. Abba M., Abdullahi M., Nor M.H.M., Chong C.S., Ibrahim Z. Isolation and characterisation of locally isolated *Gluconacetobacter xylinus* BCZM sp. with nanocellulose producing potentials. *IET Nanobiotechnology*. 2017;12(1):52–56. doi: 10.1049/iet-nbt.2017.0103

6. Swingler S., Gupta A., Gibson H., Kowalczuk M., Heaselgrave W., Radecka I. Recent advances and applications of bacterial cellulose in biomedicine. *Polymers (Basel).* 2021;13(3):412. doi: 10.3390/polym13030412

7. He W., Wu J., Xu J., Mosselhy D.A., Zheng Y., Yang S. Bacterial cellulose: functional modification and wound healing applications. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2021;10(11):623–640. doi: 10.1089/wound.2020.1219

8. Lahiri D., Nag M., Dutta B., Dey A., Sarkar T., Pati S., Edinur H.A., Abdul Kari Z., Mohd Noor N.H., Ray R.R. Bacterial cellulose: production, characterization, and application as antimicrobial agent. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(23):12984. doi: 10.3390/ijms222312984

9. Ryngajłło M., Jędrzejczak-Krzepkowska M., Kubiak K., Ludwicka K., Bielecki S. Towards control of cellulose biosynthesis by *komagataeibacter* using systems-level and strain engineering strategies: current progress and perspectives. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2020;104(15):6565–585. doi: 10.1007/s00253-020-10671-3

10. Krasteva P.V., Bernal-Bayard J., Travier L., Martin F.A., Kaminski P.A., Karimova G., Fronzes R., Ghigo J.M. Insights into the structure and assembly of a bacterial cellulose secretion system. *Nat. Commun*. 2017;8:1–10. doi: 10.1038/s41467-017-01523-2

11. Römling U., Galperin M.Y. Bacterial cellulose biosynthesis: diversity of operons, subunits, products, and functions. *Trends Microbiol*. 2015;23(9):545–557. doi: 10.1016/j.tim.2015.05.005

12. Pandey A., Singh M.K., Singh A. Bacterial Cellulose: A smart biomaterial for biomedical applications. *J. Mater. Res*. 2024;39:2–18. doi: 10.1557/s43578-023-01116-4

13. Portela R., Leal C.R., Almeida P.L., Sobral R.G. Bacterial cellulose: a versatile biopolymer for wound dressing applications. *Microb. Biotechnol*. 2019;12(4):586–610. doi: 10.1111/1751-7915.13392

14. Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., Fisher E.A., Gilroy D.W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J.A., Ivashkiv L.B., Lawrence T., … Wynn T.A. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14–20. doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.008

15. Popa L., Ghica M. V., Tudoroiu E.-E., Ionescu D.G., Dinu-Pîrvu C.E. Bacterial cellulose – a remarkable polymer as a source for biomaterials tailoring. *Materials (Basel)*. 2022;15(3):1054. doi: 10.3390/ma15031054

16. Dang R., Xu J., Zhang B., Zhao S., Dang Y. Preparation of bacterial cellulose-based antimicrobial materials and their applications in wound dressing: a review. *Materials & Design*. 2025;253:113820. doi: 10.1016/j.matdes.2025.113820

17. Nathan C., Ding A. Nonresoling inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–882. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029

18. Dutta S.D., Ganguly K., Patil T.V., Randhawa A., Lim K.T. Unraveling the potential of 3D bioprinted immunomodulatory materials for regulating macrophage polarization: State-of-the-art in bone and associated tissue regeneration. *Bioact. Mater*. 2023;28:284–310. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.05.014

19. Mondadori C., Chandrakar A., Lopa S., Wieringa P., Talò G., Perego S., Lombardi G., Colombini A., Moretti M., Moroni L. Assessing the response of human primary macrophages to defined fibrous ar-

chitectures fabricated by melt electrowriting. *Bioactive Materials*. 2023;21:209–222. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.07.014

20. Ajdary R., Abidnejad R., Lehtonen J., Kuula J., Raussi-Lehto E., Kankuri E., Tardy B., Rojas O.J. Bacterial nanocellulose enables auxetic supporting implants. *Carbohydrate Polymers*. 2022;284:119198. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119198

21. Čolić M., Tomić S., Bekić M. Immunological aspects of nanocellulose. *Immunol. Lett*. 2020;222:80–89. doi: 10.1016/j.imlet.2020.04.004

22. Cherng J.H., Chou S.C., Chen C.L., Wang Y.W., Chang S.J., Fan G.Y., Leung F.S., Meng E. Bacterial cellulose as a potential bio-scaffold for effective re-epithelialization therapy. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1592. doi: 10.3390/pharmaceutics13101592

23. Bobadilla A.V.P., Arévalo J., Sarró E., Byrne H.M., Maini P.K., Carraro T., Balocco S., Meseguer A., Alarcón T. In vitro cell migration quantification method for scratch assays. *J. R. Soc. Interface*. 2019;16(151):20180709. doi: 10.1098/rsif.2018.0709

24. Liu H., Hu Y., Wu X., Hu R., Liu Y. Optimization of surface-engineered micropatterns on bacterial cellulose for guided scar-free skin wound healing. *Biomolecules*. 2023;13(5):793. doi: 10.3390/biom13050793

25. Chen Y., Xi T., Zheng Y., Guo T., Hou J., Wan Y., Gao C. In vitro cytotoxicity of bacterial cellulose scaffolds used for tissue-engineered bone. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2009;24(2):137–145. doi: 10.1177/0883911509102712

26. Girard V.D., Chaussé J., Borduas M., Dubuc É., Iorio-Morin C., Brisebois S., Vermette P. In vitro and in vivo biocompatibility of bacterial cellulose. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2024;112(10):e35488. doi: 10.1002/jbm.b.35488

27. Kim G.D., Yang H., Park H.R., Park C.S., Park Y.S., Lee S.E. Evaluation of immunoreactivity of in vitro and in vivo models against bacterial synthesized cellulose to be used as a prosthetic biomaterial. *BioChip J*. 2013;7:201–209. doi: 10.1007/s13206-013-7302-9

28. Xu C., Ma X., Chen S., Tao M., Yuan L., Jing Y. Bacterial cellulose membranes used as artificial substitutes for dural defection in rabbits. *Int. J. Mol. Sci*. 2014;15(6):10855–10867. doi: 10.3390/ijms150610855

29. Jackson N., Muthuswamy J. Artificial dural sealant that allows multiple penetrations of implantable brain probes. *J. Neurosci. Methods*. 2008;171(1):147–152. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.02.018

30. Khurana D., Suresh A., Nayak R., Shetty M., Sarda R.K., Knowles J.C., Kim H.W., Singh R.K., Singh B.N. Biosubstitutes for dural closure: Unveiling research, application, and future prospects of dural mater alternatives. *J. Tissue Eng*. 2024;15:20417314241228118. doi: 10.1177/20417314241228118

31. Chen X., Ma X., Chen S., Tao M., Yuan L., Jing Y. Bacterial cellulose membranes used as artificial substitutes for dural defection in rabbits. *Int. J. Mol. Sci*. 2014;15(6):10855–10867. doi: 10.3390/ijms150610855

32. Yao J., Ma X., Xu C., Tian H.L., Chen S.W. Repair of dural defects with electrospun bacterial cellulose membranes in a rabbit experimental model. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl: C*. 2020;117:111246. doi: 10.1016/j.msec.2020.111246

Сведения об авторах:

Терехова Татьяна Михайловна, ORCID: 0000-0001-5313-7594, e-mail: t.terekhova98@gmail.com
Ларионов Петр Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2147-0602, e-mail: ptrl@mail.ru
Ларькин Валерий Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6856-5062, e-mail: Larkin_valery@mail.ru
Симонович Александр Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2822-3479, e-mail: alsimonovich@yandex.ru
Шершевер Александр Сергеевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8515-6017, e-mail: shershever@mail.ru
Ступак Вячеслав Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1065-1248, e-mail: Vstupak@niito.ru

Information about the authors:

Tatyana M. Terekhova, ORCID: 0000-0001-5313-7594, e-mail: t.terekhova98@gmail.com
Petr M. Larionov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2147-0602, e-mail: ptrl@mail.ru
Valery I. Larkin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6856-5062, e-mail: Larkin_valery@mail.ru
Alexandr E. Simonovich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2822-3479, e-mail: alsimonovich@yandex.ru
Alexandr S. Shershever, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8515-6017, e-mail: shershever@mail.ru
Vyacheslav V. Stupak, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1065-1248, e-mail: Vstupak@niito.ru

Поступила в редакцию 09.07.2025
После доработки 19.09.2025
Принята к публикации 08.11.2025

Received 09.07.2025
Revision received 19.09.2025
Accepted 08.11.2025

УДК 616-08-035 DOI: 10.18699/SSMJ20250614
Обзор литературы / Review article

Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований: современные стратегии и клинические перспективы

Е.М. Францияц, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, А.П. Меньшенина, Т.И. Моисеенко, Е.А. Озеркова, Е.И. Сурикова, А.И. Шихлярова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63

Резюме

Иммунотерапевтические вакцины представляют собой перспективное направление в лечении онкологических заболеваний. В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолевыми клетками и разработке стратегий преодоления опухолевой иммуносупрессии. Цель исследования – систематизировать современные данные о разработке и клиническом применении дендритно-клеточных (ДК) вакцин для лечения гинекологического рака, оценить их эффективность, обозначить ключевые ограничения и перспективные стратегии для повышения противоопухолевого ответа. **Материал и методы.** Для написания литературного обзора были использованы базы данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU. **Результаты.** Клинические исследования демонстрируют, что ДК-вакцины способны индуцировать специфический противоопухолевый иммунный ответ, повышая безрецидивную и общую выживаемость у больных гинекологическими раками. Наибольшая эффективность наблюдается при комбинации с химиотерапией, особенно при использовании персонализированных вакцин на основе аутологичных опухолевых лизатов или неоантигенов. Однако к ограничениям их широкого использования относятся гетерогенность иммунного ответа, сложность производства и необходимость оптимизации времени введения относительно других методов лечения. **Заключение.** ДК-вакцины представляют собой перспективное направление иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований, но требуют дальнейших исследований для преодоления существующих ограничений. Разработка персонализированных подходов и комбинированных стратегий может значительно повысить их клиническую эффективность.

Ключевые слова: дендритно-клеточные вакцины, гинекологический рак, противоопухолевый иммунный ответ, персонализированные подходы, клиническая эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Бандовкина В.А., e-mail: valerryana@yandex.ru

Для цитирования. Францияц Е.М., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Озеркова Е.А., Сурикова Е.И., Шихлярова А.И. Дендритно-клеточные вакцины в иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований: современные стратегии и клинические перспективы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):147–159. doi: 10.18699/SSMJ20250614

Dendritic cell vaccines in immunotherapy of gynecological malignancies: current strategies and clinical perspectives

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Neskubina, A.P. Menshenina, T.I. Moiseenko, E.A. Ozerkova, E.I. Surikova, A.I. Shikhlyarova

National Medical Research Centre for Oncology of Minzdrav of Russia 344037, Rostov-on-Don, 14 line st., 63

Abstract

Immunotherapeutic vaccines are a promising direction in the treatment of oncological diseases. In recent years, significant progress has been made in understanding the mechanisms of interaction between the immune system and tumor

cells and in developing strategies to overcome tumor immunosuppression. Aim of the study was to systematize modern data on the development and clinical use of dendritic cell (DC) vaccines for the treatment of gynecological cancer, evaluate their effectiveness, identify key limitations and promising strategies for enhancing the antitumor response. **Material and methods.** The PubMed, Google Scholar and eLIBRARY.RU databases were used to write the literature review. **Results.** Clinical studies demonstrate that DC vaccines are capable of inducing a specific antitumor immune response, increasing relapse-free and overall survival in patients with gynecological cancers. The greatest efficiency is observed in combination with chemotherapy, especially when using personalized vaccines based on autologous tumor lysates or neoantigens. However, limitations to their widespread use include response heterogeneity, manufacturing complexity, and the need to optimize the timing of administration relative to other treatments. **Conclusions.** DC vaccines represent a promising direction for immunotherapy of gynecologic malignancies, but require further research to overcome current limitations. The development of personalized approaches and combination strategies could significantly improve their clinical effectiveness.

Key words: dendritic cell vaccines, gynecological cancer, antitumor immune response, personalized approaches, clinical efficacy.

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

Correspondence author. Bandovkina V. A., e-mail: valerryana@yandex.ru

Citation. Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Ozerkova E.A., Surikova E.I., Shikhlyarova A.I. Dendritic cell vaccines in immunotherapy of gynecological malignancies: current strategies and clinical perspectives. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):147–159. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250614

Введение

Согласно современным данным, злокачественные опухоли репродуктивной системы в Российской Федерации являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости у женщин, их суммарная доля превышает 35 %, при этом рак яичников и шейки матки часто диагностируются на поздних стадиях (III–IV), что приводит к высокой летальности в течение первого года после постановки диагноза (6,9 % при раке эндометрия, 11,7–15,9 % при раке шейки матки и яичников) [1]. Несмотря на прогресс в хирургическом лечении, химио- и лучевой терапии, пятилетняя выживаемость при запущенных формах гинекологических раков остается неудовлетворительной: 20 % для рака яичников и менее 17 % для метастатического рака эндометрия [2]. Это подчеркивает необходимость разработки новых методов лечения, способных преодолеть резистентность опухолей и улучшить долгосрочные результаты.

Современная онкология рассматривает иммунотерапию как важный метод лечения, дополняющий хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию. Центральное место в этом новом подходе занимают дендритные клетки (ДК), которые обладают способностью презентировать антигены. Эта способность используется для модуляции Т- и В-клеточного иммунитета, что представляет собой новаторскую стратегию борьбы с раком [3]. Хотя первые исследования ДК-вакцин начались еще в конце XX в., их клиническое применение стало активно развиваться лишь в последние десятилетия, особенно в контексте гинекологических злокачественных новообразований.

В обзоре [4], посвященном применению адоптивной клеточной терапии в онкологии, представлены данные о проведении клинических испытаний переносимости и эффективности аутологичной ДК-вакцины у больных с меланомой кожи и почечно-клеточным раком. Показано, что вакцинотерапия аутологичными ДК малоэффективна у больных с метастатической меланомой, устойчивой к стандартной лекарственной терапии, однако повышала безрецидивную выживаемость по сравнению с группой наблюдения.

Последние достижения в области стратегий, направленных на активацию иммунной системы для борьбы с онкологическими заболеваниями, позволили рассматривать иммунотерапию как перспективный вариант лечения рака. Доказательства того, что рак может вызывать опухоль-специфические иммунные реакции, дополнительно стимулировали разработку терапевтических вакцин [5]. Однако клиническая эффективность противоопухолевых вакцин снижается из-за отсутствия широко экспрессируемых опухолевых антигенов при многих видах рака. В этой связи для создания поликлональных индивидуализированных противоопухолевых вакцин используются аутологичные опухолевые клетки,

что позволяет решить проблему отсутствия универсально экспрессируемых опухолевых антигенов и избежать риска иммунного уклонения при лечении, направленном на отдельные антигены. Неоантигены могут быть высокоиммуногенными, но иммуносупрессивные механизмы, развивающиеся во время прогрессирования рака, ослабляют эффективный противоопухолевый иммунный ответ [6].

Усилия по преодолению иммуносупрессивного действия опухолевого микроокружения при разработке вакцин на основе клеток включают *ex vivo* генетическую модификацию опухолевых клеток или электропорацию / совмещение с лизатом опухолевых клеток / инкубирование персонализированных пептидов с аутологичными ДК [7]. Несмотря на многообещающие результаты этих подходов, их клиническое применение было ограничено длительными и сложными производственными процессами [6].

Биология дендритных клеток и механизмы действия ДК-вакцин

ДК играют ключевую роль в инициировании противоопухолевых иммунных реакций и, таким образом, считаются перспективной мишенью для иммунотерапии рака. В клинической практике в качестве источника ДК обычно используются моноциты, полученные от пациентов. Однако, несмотря на благоприятный профиль токсичности, переносимости и иммуногенности при вакцинации ДК, полученными из моноцитов, у пациентов наблюдается низкая объективная клиническая реакция. Естественные (первичные) ДК по сравнению с ДК, полученными из моноцитов *in vitro*, обладают более высокой способностью представлять антигены, активировать Т-клетки и мигрировать [8]. Однако циркулирующие ДК встречаются редко (менее 1,0 % мононуклеарных клеток периферической крови), и для введения пациенту в терапевтических целях повторных доз вакцины требуется получение достаточного количества естественных ДК путем их многократной крупномасштабной изоляции методом лейкофереза. Понимание биологии ДК позволило разработать различные стратегии их применения в иммунотерапии, включая создание вакцин на основе опухолевых антигенов [8].

История клинического применения ДК-вакцин берет начало в 1996 г. Согласно данным реестра ClinicalTrials.gov, на сегодняшний день зарегистрировано более 400 клинических испытаний, посвященных изучению терапевтического потенциала ДК-вакцин при различных онкологических заболеваниях. До июня 2014 г. клинические испытания на основе дендритных клеток проводились только для четырех типов опухолей – меланома, рак предстательной железы, злокачественная глиома и почечно-клеточный рак [9]. В период с 2014 по 2017 г. в 43 рецензируемых публикациях были представлены результаты клинических испытаний ДК-вакцин при различных видах рака [10]. Анализ клинических данных свидетельствует, что стабильное состояние достигнуто у 30–40 % пациентов, а частичный или полный ответ (согласно критериям RECIST) продемонстрирован лишь у небольшого числа больных. В 2017–2019 гг. опубликовано 34 статьи, в которых предлагались дополнительные стратегии для повышения эффективности вакцин на основе ДК [11]. Несмотря на значительное количество исследований, клиническая эффективность ДК-вакцин остается вариабельной, что требует дальнейшей оптимизации их применения.

Настоящий обзор основан на комплексном анализе данных, полученных из 47 рецензируемых научных работ, опубликованных в период с 2009 по 2025 г. Для формирования доказательной базы исследования был проведен систематический поиск в международных базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.RU с использованием следующих ключевых терминов: «дендритные клетки» (dendritic cells), «вакцины» (vaccines), «иммунотерапия» (immunotherapy), «рак яичников» (ovarian cancer), «рак эндометрия» (endometrial cancer). Критериями отбора публикаций являлись их научная значимость, релевантность тематике исследования и соответствие современным стандартам доказательной медицины.

Цель исследования – систематизировать современные данные о разработке и клиническом применении ДК-вакцин для лечения гинекологического рака, оценить их эффективность, обозначить ключевые ограничения и перспективные стратегии для повышения противоопухолевого ответа.

Клинические исследования ДК-вакцин при раке яичников

Рак яичников остается одним из наиболее летальных гинекологических злокачественных новообразований. Согласно последним данным Американского онкологического общества, в США ежегодно диагностируется около 20 890 новых случаев рака яичников, от которого умирают 12 730 женщин. Выживаемость при раке яичников остается низкой: пятилетняя относительная выживаемость составляет всего 51 % , что значительно ниже, чем при многих других онкологических заболеваниях. Это связано с тем, что большинство случаев выявляются на поздних

стадиях – лишь 20 % опухолей диагностируются на локализованной стадии, когда пятилетняя выживаемость достигает 93 %, тогда как при отдаленных метастазах этот показатель падает до 31 % [2].

Современный стандарт лечения, включающий циторедуктивную хирургию и платиносодержащую химиотерапию, хотя и позволяет достичь первичной ремиссии, характеризуется высоким (до 75 %) уровнем рецидивирования с последующим развитием резистентности к терапии. При общей пятилетней выживаемости пациентов с раком яичников на поздней стадии, составляющей всего 20 %, потребность в устойчивых и эффективных методах лечения крайне высока. Несмотря на достижения в области иммуноонкологии, существующие методы иммунотерапии пока не демонстрируют значимого клинического эффекта. В этом контексте особый интерес представляют вакцины на основе ДК, рассматриваемые в качестве перспективного направления для дополнения стандартных протоколов лечения [12].

В 2010 г. Sipuleucel-T стала первой ДК-вакциной, одобренной FDA для лечения метастатического рака предстательной железы (Phase III IMPACT (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment, NCT00065442)), что послужило стимулом для дальнейших исследований вакцинотерапии при раке различной локализации. Протестированы различные вакцины на основе ДК при раке яичников, которые показали увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ [13, 14].

Производство ДК-вакцин включает три ключевых этапа: выделение клеток-предшественников методом афереза; *in vitro* дифференцировка и активация незрелых ДК цитокиновыми коктейлями (GM-CSF, IL-4) и TLR-агонистами; антигенная нагрузка опухолеспецифичными пептидами, белками или лизатами. Готовый продукт вводят пациенту после контроля качества. Современные исследования оптимизируют каждый этап для повышения иммуногенности вакцин [15].

Ключевые клинические исследования ДК-вакцин

O.E. Rahma et al. в рамках пилотного клинического исследования II фазы эффективности иммунизации пептидом HLA-A2 p53:264-272 оценивали использование двух подходов к вакцинации: группа А – подкожная инъекция 1000 мкг пептида в сочетании с монтанидом и GM-CSF, и группа В – системная внутривенная доставка аутологичных моноцит-производных ДК, обработанных пептидом. В исследовании принимали участие 21 пациентка с карциномой яичников, разделенные на две группы: 14 женщин – в группе А, 7 – в группе В [13]. Хотя целью исследования не было прямое сравнение двух групп, при последующем анализе авторы не обнаружили между ними различий в иммунных реакциях. Два способа вакцинации вызвали специфический иммунный ответ на пептид p53 у одинакового числа пациенток: 69 % в группе А и 83 % в группе В. Кроме того, изменения в профиле Т-клеточных подтипов, включая Т-клетки памяти, центральные и периферические Т-лимфоциты, а также Т-регуляторные клетки (Treg), при использовании двух способов вакцинации были сопоставимы. Авторы также обнаружили, что вакцинация любым из этих способов безопасна и сопровождается незначительными побочными эффектами (1-й и 2-й степени) [13].

J.L. Tanyi et al. провели пилотное клиническое исследование персонализированной вакцины, созданной на основе аутологичных ДК, обработанных лизатом аутологичных опухолевых клеток, которую вводили интранодально пациенткам с рецидивирующим раком яичников, ранее не получавшим иммунотерапию и лечение препаратами платины. Лизат опухолевых клеток применялся отдельно (когорта 1, $n = 5$), в сочетании с бевацизумабом (когорта 2, $n = 10$) или с бевацизумабом и низкими дозами циклофосфамида (когорта 3, $n = 10$) до прогрессирования заболевания или истощения запасов вакцины. В общей сложности введено 392 дозы вакцины без каких-либо серьезных побочных эффектов. Вакцинация вызывала Т-клеточные реакции на аутологичный опухолевый антиген, с которыми было связано значительное увеличение продолжительности жизни, усиливала Т-клеточные реакции на мутировавшие неоэпитопы, полученные в результате соматических мутаций в опухоли, включая прайминг Т-клеток на ранее нераспознанные неоэпитопы, а также на новые клоны Т-клеток с заметно более высокой авидностью к ранее распознанным неоэпитопам. Авторы пришли к выводу, что использование окисленного лизата цельной опухоли в вакцине ДК безопасно и эффективно для выработки широкого противоопухолевого иммунитета, включая опухолеспецифичные неоантигены, и требует дальнейшего клинического тестирования [14].

J.L. Tanyi et al. в исследовании I фазы предложили инновационный подход к усилению эффективности ДК-вакцины у 30 пациенток с рецидивирующим раком яичников. Ученые выдвинули гипотезу, что сочетанное применение ацетилсалициловой кислоты и низких доз IL-2 с режимом OCDC-Bev-Cy (оксидированный опухолевый лизат + бевацизумаб + циклофосфамид) может

потенцировать противоопухолевый иммунный ответ. Подтверждением гипотезы в клинической когорте явилась индукция специфического Т-клеточного ответа, коррелирующая с улучшением времени до прогрессирования и ОВ. В экспериментальной модели рака яичников (ID8) зафиксированы увеличение продолжительности жизни (медиана выживаемости 185 дней в группе комбинированной терапии и 134,5 дней в контроле), количества Т-клеток, инфильтрирующих опухоль и вырабатывающих перфорин, числа неоантиген-специфичных Т-клеток $CD8^+$, а также снижение экспрессии эндотелиального лиганда Fas и количества Treg, инфильтрирующих опухоль. Полученные данные не только подтвердили эффективность предложенного комбинированного подхода, но и валидировали модель ID8 как прогностическую платформу для доклинических исследований терапии рака яичников [16].

Перспективные разработки ДК-вакцин

Исследование S.W. Lee et al. продемонстрировало превосходство ДК $CD8\alpha^+$– аналога человеческих ДК $CD141^+$ – над ДК моноцитарного происхождения ($CD11c^+CD80^+CD86^+$) в модели эпителиального рака яичников у мышей. ДК $CD8\alpha^+Clec9a^+$ были получены из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и показали следующие эффекты: снижение опухолевой нагрузки, включая уменьшение объема асцита и количества опухолевых имплантатов; дозозависимое увеличение выживаемости; уменьшение доли иммуносупрессивных клеток (миелоидных супрессорных клеток (MDSC) и Treg); повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-12 и IFN-γ); усиление инфильтрации опухоли лимфоцитами ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$). Полученные данные подтверждают, что $CD141^+$-подобные ДК (мышиные $CD8\alpha^+$ ДК) обладают значительным потенциалом для разработки новых методов иммунотерапии эпителиального рака яичников [17].

J. Guo et al. продемонстрировали терапевтический эффект вакцины, состоящей из силифицированных злокачественных клеток, представляющих лиганды Toll-подобного рецептора (TLR), на сингенных моделях серозного рака яичников высокой степени злокачественности. Используя высокодифференцированные сингенные модели рака яичников у мышей, авторы демонстрируют успешную индукцию защитного антиген-специфического Т-клеточного иммунитета и полное уничтожение сформировавшихся опухолей у вакцинированных мышей. Хотя эти эксперименты показывают эффективность силифицированных клеточных вакцин при раке яичников, этот модульный подход к разработке противораковых вакцин может быть широко адаптирован для других типов опухолей. Авторы предлагают метод биоминерализации опухолевых клеток с помощью аморфного диоксида кремния (SiO_2). Этот процесс не требует фиксации альдегидами, что улучшает биосовместимость, а модификация поверхности силицифицированных клеток агонистами Toll-подобных рецепторов (TLR) – CpG (TLR9-лиганд) и MPL (TLR4-лиганд) способствует усилению иммуногенности. В результате полученные лиганды активируют ДК, улучшают фагоцитоз и презентацию антигенов, что приводит к сильному Th1-опосредованному противоопухолевому иммунитету. Авторы показывают высокую эффективность полученной вакцины, возможность ее создания из асцитной жидкости пациентов, обезвоживания и хранения при комнатной температуре без потери эффективности, а также указывают на возможности комбинирования полученной вакцины с химиотерапией препаратами платины. Метод открывает перспективы для индивидуализированного лечения рака с потенциалом применения не только при раке яичников, но и других злокачественных опухолях [18].

В исследовании S. Cheng et al. разработали биомиметическую нановакцину (Mini-DC) на основе ДК для иммунотерапии рака яичников. Ученые создали синтетический аналог ДК – наночастицы, покрытые мембранами настоящих ДК: ядро содержит биоразлагаемый полимер PLGA, загруженный интерлейкином-2 (IL-2), а оболочка – мембраны ДК, «натренированных» на опухолевых антигенах. Авторы показали, что Mini-DC вызывает усиленный Т-клеточный ответ по сравнению с ДК как *in vitro*, так и *in vivo*, что может быть связано с эффектом наноразмера. Ученые полагают, что Mini-DC – это прорывной подход в иммунотерапии рака, сочетающий преимущества нанотехнологий и естественных иммунных механизмов. Он решает ключевые проблемы традиционных ДК-вакцин и демонстрирует высокую эффективность в доклинических моделях [19].

За последние 20 лет ДК-вакцины для лечения рака яичников чаще всего тестировались в рамках поддерживающей терапии с другими препаратами или без.

D. Cibula et al. представили отчет о клиническом исследовании II фазы (SOV02), посвященном оценке эффективности и безопасности вакцины на основе дендритных клеток (DCVAC/OvCa) в комбинации с химиотерапией (карбоплатин + гемцитабин) по сравнению с монохимиотерапией (контрольная группа) у пациенток с рецидивирующим платиночувствительным раком яичников. Оказалось, что DCVAC/OvCa не увеличивала частоту нежелательных явлений по сравнению с

химиотерапией. В обеих группах преобладали характерные для химиотерапии гематологические токсичности: тромбоцитопения (64,9 % против 80,6 %), анемия (64,9 % против 67,7 %) и нейтропения (59,5 % против 67,7 %) в группах DCVAC/OvCa и контроля соответственно. Лишь у 16,2 % пациенток в экспериментальной группе отмечались связанные с вакциной побочные эффекты, преимущественно легкой степени тяжести (ригидность живота, эритема в месте инъекции). Результаты исследования показали тенденцию к улучшению ОВ в группе DCVAC/OvCa, хотя и без продления ВБП. Причина, по которой DCVAC/OvCa продлевает ОВ, но не ВБП, до конца не ясна. Авторы предполагают, что DCVAC/OvCa вызывает отсроченный, но стойкий противораковый иммунный ответ, который не сразу замедляет прогрессирование опухоли, но продлевает жизнь пациенток [20].

По данным 2025 г. на ClinicalTrials.gov зарегистрировано 27 клинических исследований (КИ) (по запросу «рак яичников» и «дендритная клеточная вакцина»). Двенадцать КИ завершены, три КИ находятся в стадии активного набора участников, три КИ еще не начали набор участников, три КИ в подготовительной фазе получения этических одобрений и подготовки центров, три КИ сняты с исследования, а статус трех испытаний неизвестен.

Применение ДК-вакцин при раке эндометрия

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, поражающим женскую репродуктивную систему. Пятая часть случаев диагностируется на поздней стадии (III или IV стадия), при которой пятилетняя ОВ составляет всего 68 и 17 % соответственно. От 10 до 19 % случаев рака эндометрия считаются опухолями высокого риска. Эти опухоли можно разделить на высокодифференцированные эндометриоидные и неэндометриоидные. Они обладают высоким потенциалом для лимфоваскулярного и гематогенного метастатического распространения и, таким образом, являются основной причиной смерти от рака эндометрия [21].

В настоящее время карцинома эндометрия представляет собой единственное заболевание, заболеваемость и смертность от которого растут. За последние 30 лет общая заболеваемость выросла на 132 %, что отражает рост распространенности факторов риска, в частности ожирения и старения населения [22].

Лечение заболевания на ранней стадии заключается в хирургическом вмешательстве с адъювантной лучевой терапией или химиотерапией, или без них, в зависимости от стратификации риска на основе клинико-патологических и молекулярных характеристик [23]. В отличие от благоприятного прогноза для большинства пациентов с ранними I–II стадиями заболевания, при которых пятилетняя выживаемость составляет 75–92 %, при метастатическом раке на момент постановки диагноза она менее 20 %, что отражает отсутствие значительных успехов в системной терапии этого заболевания [11].

Последние разработки в области молекулярной классификации карцином эндометрия, представленные в Атласе генома рака (TCGA), разделили эндометриоидные карциномы на четыре молекулярных подтипа с ограниченным пересечением в зависимости от: полимераз эпсилон (POLE), нестабильности микросателлитов (MSI), высокого числа копий (с мутацией p53) или низкого числа копий. Из этих подтипов на долю высокого числа копий с мутацией p53 приходится 20–25 % всех случаев рака эндометрия. Эта подгруппа рака эндометрия с мутацией p53 часто имеет схожий прогноз и общие клинические признаки с серозной карциномой эндометрия (SEC). По сравнению с другими молекулярными подтипами рака эндометрия эта подгруппа имеет наихудший прогноз как с точки зрения ВБП, так и ОВ [24].

В опухолях шейки матки и эндометрия были обнаружены опухолеспецифичные лимфоциты (ОСЛ), имеющие прогностическое значение. В частности, при РЭ выявлена значимая корреляция между инфильтрацией иммунных клеток и клиническими исходами. Было показано, что цитотоксические $CD8^+$ Т-лимфоциты (CTL) ассоциированы с лучшей ОВ, особенно при РЭ II типа; высокое соотношение $CD8^+/FoxP3^+$ (CTL/Treg) независимо предсказывает увеличение безрецидивной выживаемости при РЭ I типа. $CD45R0^+$ связаны со снижением частоты рецидивов и улучшением ОВ при РЭ II типа.

Прогностическая значимость иммунных популяций клеток различается в зависимости от типа РЭ. Для эндометриоидного РЭ (I типа) благоприятный прогноз определяет высокое соотношение CTL/Treg, в то время как для высокозлокачественного РЭ II типа (серозный/светлоклеточный) ключевым независимым фактором является уровень CTL ($CD8^+$). Данное наблюдение, наряду с выраженным иммунным ответом, характерным для РЭ, делает это заболевание перспективным кандидатом для применения иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек и вакцины [25].

Терапевтическая вакцинация ДК – это имму-

нотерапевтический подход, который может стать рациональным дополнением к лечению таких пациентов. Более 200 клинических испытаний показали, что его применение безопасно и наблюдается значительный клинический эффект [26]. Для повышения эффективности этого вида иммунотерапии крайне важно оптимизировать состав вакцины, а также способ введения и время в отношении других методов лечения.

В обширном обзоре C. Di Tucci et al. обобщаются клинические данные по иммунотерапии и таргетной терапии РЭ, а также приводятся результаты клинических испытаний, актуальных на момент проведения разработок. Исследование проводилось посредством анализа доклинических и клинических данных с использованием таких ключевых слов, как: иммунная среда, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, экспрессия программируемой смерти-1 (PD-1)/лиганда программируемой смерти-1 (PD-L1), ингибиторы иммунных контрольных точек, антитела против PD-1/PD-L1 и др. [27]. К сожалению, большинство ранних исследований терапевтических противораковых вакцин показали ограниченную эффективность при злокачественных опухолях в гинекологии [28].

A. Harari et al. впервые применили персонализированную вакцину PEP-DC на основе аутологичных дендритных клеток, нагруженных неоантигенными пептидами, в комбинации с платиновой химиотерапией у пациентки с рецидивирующим p53-мутантным серозным раком эндометрия. Лечение оказалось безопасным, с основными побочными эффектами в виде гематологической токсичности 3-й степени. После пяти циклов химиотерапии и девяти доз вакцины зафиксирован полный ответ по данным визуализации и нормализации CA-125. ВБП (13 месяцев) превысила таковую при первичной терапии (11 месяцев). Иммунологический анализ подтвердил иммуногенность вакцины: выявлены Т-клеточные ответы против вакцинных неоэпитопов (TGIF2, ALDH1B1) и перекрестно-реактивного эпитопа MYH14, опосредованные $CD4^+$ Т-клетками. С увеличением числа вакцинаций наблюдалось усиление полифункциональности Т-клеток. Результаты демонстрируют потенциал PEP-DC для индукции устойчивого иммунного ответа и клинической пользы при агрессивных опухолях [21].

В исследовании J. Feng et al. изучены потенциальные опухолевые антигены для мРНК-вакцин против карциномы эндометрия. С помощью мультиомического анализа на роль опухолевых агентов были выявлены четыре кандидата (PGR, RBPJ, PARVG, MSX1), ассоциированные с улучшением ОВ и ВБП. Кластерный анализ выделил два иммунных подтипа: C2 (благоприятный прогноз, MSI-H, высокая мутационная нагрузка, «горячий» фенотип) и C1 (противоположные характеристики). Различия между подтипами включали экспрессию иммуномодуляторов, особенности микроокружения и инфильтрацию иммунными клетками. Результаты показывают перспективность выявленных антигенов для разработки вакцин, а подтип C2 – для иммунотерапии [29].

Эффективность ДК-вакцины в значительной степени определяется оптимальным временным включением в общий курс терапии. Критическим ограничением данного метода являются механизмы иммунного уклонения, выработанные злокачественными клетками, что требует разработки рациональных комбинаторных стратегий. Недавно было показано, что химиотерапия на основе препаратов платины значительно снижает популяцию миелоидных супрессорных клеток (MDSC), играющих ключевую роль в защите опухолевых клеток от иммунного ответа [30].

Считается, что цисплатин подавляет STAT6-опосредованную регуляцию PD-L2 *in vitro*, хотя клиническая значимость этого эффекта требует дальнейшего изучения [31]. Такие иммуномодулирующие свойства химиотерапевтических агентов создают теоретическую основу для: синергичного взаимодействия с ДК-вакцинацией, преодоления локальной иммуносупрессии и усиления противоопухолевого иммунного ответа.

Иммуногенность и безопасность комбинированной терапии ДК-вакцинацией и платиносодержащей химиотерапией при раке эндометрия: результаты фазы I/II исследования

В проведенном исследовании I/II фазы B.J. Koeneman et al. была оценена иммунологическая эффективность и безопасность комбинированного подхода, сочетающего нагруженные дендритные клетки (nДК) с платиносодержащей химиотерапией у пациенток с раком эндометрия [32]. В качестве антигенных мишеней были выбраны Mucin-1 и Survivin, на основании их сходства с антигенами опухолей эндометрия. Авторы проводили nДК-вакцинации на 14-й день после химиотерапии, основываясь на предыдущих исследованиях, которые показали, что баланс между супрессивными и эффекторными иммунными клетками в это время оптимален для выработки сильного иммунного ответа на вакцину [33]. Выводами настоящего исследования явилось то, что цисплатин избирательно снижает количество супрессорных клеток M-MDSC через две недели, когда количество провоспалительных и эффекторных иммунных клеток восстанавливается, и

показали, что такая же динамика наблюдается в ответ на карбоплатин/паклитаксел. Т.е. при комбинированном применении лучшим моментом для введения любой терапевтической противораковой вакцины является период через 14 дней после химиотерапии на основе препаратов платины. В заключение авторы указывают, что терапевтическая вакцинация ДК может быть безопасно совмещена с традиционной химиотерапией у пациентов с метастатическим раком эндометрия.

E. Kalogera et al. представили результаты первой фазы клинических испытаний на пациентах с метастатическими злокачественными новообразованиями в гинекологии, в ходе которых оценивалась безопасность препарата AB160 (наноиммуноконъюгата размером 160 нм, состоящий из наночастиц наб-паклитаксела (ABX), ковалентно связанного бевацизумабом (BEV) для адресной доставки в ткани, экспрессирующие высокий уровень VEGF). Основной целью исследования являлась комплексная оценка безопасности, токсичности и фармакокинетических характеристик инновационного лекарственного конъюгата для терапии злокачественных новообразований, изначально чувствительных к паклитакселу, но развивающих резистентность в ходе лечения. Авторы выдвинули гипотезу, что направленная доставка паклитаксела в опухолевое микроокружение посредством конъюгирования наночастиц ABX с анти-VEGF антителом (BEV) позволит преодолеть устойчивость к таксановым препаратам. Было обнаружено, что препарат AB160 безопасен и хорошо переносится, при этом не наблюдалось дозолимитирующей токсичности при дозах паклитаксела на 50 % выше (ABX 150 мг/м^2), чем указано в инструкции по применению коммерческого ABX (100 мг/м^2). Частота ответа опухоли на лечение составила 36,8 % (95 % ДИ 16,3 –61,6) среди 19 пациентов с диагностируемым заболеванием; ответ наблюдался как у больных раком эндометрия, так и у пациенток с платинорезистентным раком яичников. В совокупности результаты этого исследования подтверждают необходимость дальнейшего клинического тестирования AB160 для лечения пациентов с рецидивирующими или метастатическими гинекологическими злокачественными новообразованиями [34].

ДК-вакцины при раке шейки матки

Рак шейки матки (РШМ) является основной причиной смерти от рака среди женщин во всем мире и продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей женщин среднего возраста, особенно в странах с ограниченными ресурсами [35]. Вероятность излечения от рака шейки матки составляет 90 % на ранних стадиях заболевания. Однако на поздних стадиях (IIIb и выше) этот показатель снижается до 20 % [36]. Поэтому по-прежнему крайне необходимы новые терапевтические стратегии, эффективные для уменьшения опухолевой массы.

Д.И. Водолажским и соавт. был разработан протокол получения зрелых дендритных клеток (ДК) из мононуклеарных клеток периферической крови (МНК) доноров и пациенток с РШМ для создания ДК-вакцин. Методика включала выделение моноцитов с последующей их дифференцировкой в ДК с использованием цитокинового коктейля (GM-CSF, IL-4 и TNF-α). Иммунофенотипический и морфологический анализ показал, что к 9-му дню культивирования происходила потеря моноцитарных маркеров (CD14, CD1a) появлялась экспрессия характерных для зрелых ДК маркеров (CD83 – 99,6 %, CD86 – 99,9 %) клетки приобретали типичную дендритную морфологию (полигональную форму с множеством отростков). Примечательно, что добавление лизата клеточной линии HeLa в последние 48 часов культивирования не только не ингибировало дифференцировку ДК, но и, по-видимому, стимулировало этот процесс [37].

В клинических исследованиях оценивали эффективность ДК-вакцин у пациенток с РШМ. Вакцины получали путем дифференцировки моноцитов из мононуклеарных клеток периферической крови пациенток с использованием цитокинов GM-CSF, IL-4 и TNF-α. Наибольшая терапевтическая эффективность наблюдалась у первичных больных РШМ IIIB-IV стадий: У 10 пациенток (83,3 %) отмечена объективная регрессия опухоли (полная или частичная); медиана времени без прогрессирования составила 35,9 месяца; средняя ОВ достигла 41,2 месяца; пятилетняя выживаемость – 33,3 %. В группе с рецидивными формами РШМ (n = 10) стабилизация заболевания достигнута у шести пациенток (60 %) прогрессирование сохранилось у двух пациенток (20 %) медиана времени без прогрессирования – 15,8 месяца; средняя выживаемость – 32 месяца. У инкурабельных пациенток IVB стадии (n = 5, ECOG 4) во всех случаях достигнута временная стабилизация (6–12 месяцев), медиана времени без прогрессирования – 9,2 месяца, средняя выживаемость – 14,8 месяца. Полученные данные позволяют предположить, что ДКВ, как в монорежиме, так и в комбинации со стандартной терапией, могут быть перспективным подходом для лечения запущенных форм РШМ [38].

Большинство случаев рака шейки матки ассоциировано с вирусом папилломы человека (ВПЧ), что приводит к экспрессии вирусных он-

копротеинов Е6 и Е7 в опухолевых клетках [39]. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что дендритные клетки, активированные лизатом ВПЧ-позитивных опухолей (TLDC), способны индуцировать специфический иммунный ответ против аллогенных опухолевых клеток. Безопасность аутологичных TLDC была подтверждена в рандомизированном клиническом исследовании I фазы [40]. В данном исследовании особенно показателен случай пациентки, получившей 3 дозы ДК-вакцины с последующей химиотерапией цисплатином. Была достигнута полная регрессия как первичного очага, так и метастатических поражений в легких. На момент публикации наблюдается длительная ремиссия без признаков заболевания.

В исследовании H. Dhandapani et al. установлено, что зрелые ДК, полученные *in vitro,* устойчивы к воздействию цисплатина, сохраняя при этом фенотипические характеристики и миграционную активность. Интересно, что, хотя высокие дозы цисплатина вызывали гибель пролиферирующих клеток в кокультурах ДК и Т-лимфоцитов, данный эффект оказался статистически незначимым. Анализ цитокинового профиля выявил выраженный Th1-иммунный ответ, о чем свидетельствовала повышенная секреция IL-12 и IFN-γ в супернатантах кокультур. Примечательно, что цисплатин не оказывал ингибирующего действия на пролиферацию Т-клеток. Более того, у 33 % пациенток (1 из 3) наблюдалось снижение уровня IL-10, уменьшение количества Treg ($FOXP3^+$), усиление продукции IFN-γ. Эти данные позволяют предположить, что комбинация ДК-иммунотерапии со стандартной химиотерапией цисплатином может потенцировать противоопухолевый иммунный ответ у пациенток с прогрессирующим раком шейки матки (≥III стадии) [41].

Показано, что опухолеассоциированный антиген SPAG9 связан с раком шейки матки [42]. У большинства пациенток развивается гуморальный иммунный ответ на белок SPAG9, что указывает на его высокую иммуногенность и перспективность в качестве мишени для таргетной терапии. В исследовании H. Dhandapani et al. подтверждена универсальная экспрессия белка SPAG9 во всех гистотипах рака шейки матки и на всех стадиях заболевания. Авторы установили, что оптимальная концентрация рекомбинантного rhSPAG9 для праймирования ДК составляет 750 нг/мл в комбинации с провоспалительными цитокинами. Полученные клетки (SPDC) экспрессировали маркеры созревания и костимуляции, обладали повышенной миграционной способностью и индуцировали Th1-реакцию как у аллогенных, так и у аутологичных реципиентов, увеличивая пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов $CD8^+$ по сравнению с Т-хелперами. При этом цисплатин, который используется в качестве стандартного химиотерапевтического средства для лечения рака шейки матки, не снижал эффективность SPDC, и в концентрации 150 и 200 мкМ не оказывал существенного влияния на пролиферацию Т-клеток $CD4^+$ и $CD8^+$. Полученные данные обосновывают перспективность комбинированного применения SPDC-вакцин со стандартной химиотерапией цисплатином [43].

Воздействие на вирусные онкопротеины Е6 и Е7 вируса папилломы человека (ВПЧ) является новой стратегией иммунотерапии рака шейки матки и связано с устранением вызванных им поражений. J. Feng et al. разработали химерный белок EDA-E7, сочетающий домен EDA фибронектина (лиганд TLR4) и онкопротеин Е7 ВПЧ. Этот белок индуцирует созревание ДК и запускает специфический $CD8^+$-Т-клеточный ответ. Эффект усиливается при комбинации с агонистами TLR (анти-CD40, поли(I:C), R848, CpG2216). *In vitro* EDA-E7-активированные ДК стимулировали Т-клетки, что подтверждено секвенированием РНК и анализом цитотоксичности. Результаты указывают на перспективность вакцины EDA-E7 для терапии рака шейки матки [44].

Мультиэпитопные вакцины, использующие иммуноинформатический подход, перспективны для борьбы с опухолями и вирусными инфекциями благодаря своей высокой специфичности, безопасности и стабильности, а также низкой стоимости разработки. В исследовании S.E. Pratiwi et al. получена инновационная мультиэпитопная вакцина против рака шейки матки на основе онкопротеинов Е6 и Е7 ВПЧ 16-го и 18-го типов. Методология включала использование компьютерного иммуноинформатического анализа. Полученная вакцина обладала антигенными, иммуногенными, неаллергенными, нетоксичными, стабильными и растворимыми свойствами. Кроме того, она эффективно взаимодействовала с TLR2 и TLR4, демонстрируя высокую связывающую способность. Вычислительный анализ показал, что вакцина может вызывать иммунный ответ за счет повышения уровня цитокинов после третьей инъекции, выработки антител, активации В- и Т-клеток памяти и увеличения количества ДК. Новая мультиэпитопная вакцина на основе Е6 и Е7 является многообещающим кандидатом для борьбы с ВПЧ-инфекциями и связанным с ними раком шейки матки. Для подтверждения эффективности и безопасности вакцины необходимы дальнейшие исследования *in vitro* и *in vivo* [45].

ВПЧ Е5 – это онкопротеин, который в основном экспрессируется в предраковых поражени-

ях, что делает его важной мишенью для вакцины, предотвращающей или излечивающей рак шейки матки. O. Badillo-Godines et al. исследовали терапевтический потенциал конъюгата анти-DEC-205:16E5 (белок E5 ВПЧ-16, связанный с антителом к рецептору DEC-205) в мышиной модели опухолей, индуцированных ВПЧ-16. Иммунизация конъюгатом привела к 70%-й выживаемости, тогда как в контрольной группе все животные погибли к 30-му дню. Конъюгат индуцировал 16E5-специфичные Т-клетки памяти Th1/Th17-профиля, причем как CD4-, так и CD8-позитивные Т-клетки участвовали в защитном ответе. Комбинация с анти-PD-1 замедлила рост опухоли более чем на 20 дней. Результаты демонстрируют перспективность нацеливания на DEC-205 и E5, особенно в комбинации с иммунотерапией, для лечения ВПЧ-ассоциированных опухолей [46].

Заключение

ДК-вакцины представляют собой перспективное направление в иммунотерапии гинекологических злокачественных новообразований, демонстрируя потенциал в усилении противоопухолевого иммунного ответа. Клинические исследования подтверждают их эффективность на фоне химиотерапии, особенно при раке яичников и эндометрия. Комбинированное применение ДК-вакцин с платиносодержащими схемами (карбоплатин, цисплатин) способствует снижению иммуносупрессивного влияния опухолевого микроокружения (уменьшение популяции MDSC и Treg), индукции специфического Т-клеточного ответа против опухолевых антигенов и неоэпитопов, увеличению ОВ, несмотря на ограниченное влияние на ВБП. К сожалению, в настоящее время большинство КИ гинекологических ДК-вакцин проведено в небольших когортах и требует дальнейшей валидации. Ключевыми ограничениями применения ДК-вакцин при гинекологических раках являются трудоемкость производства, необходимость индивидуального подбора антигенов и зависимость от аутологичного материала, гетерогенность опухолей – отсутствие универсальных антигенов и вариабельность иммунного ответа у пациентов, резистентность, опосредованная PD-L1/PD-L2, FoxP3$^+$ Treg и дисфункцией Т-лимфоцитов. Перспективы развития ДК-вакцин в гинекологии связаны с оптимизацией комбинированных режимов (химиотерапия + иммунотерапия + таргетные агенты), а также использованием неоантигенов и нанотехнологических платформ. Учет молекулярных подтипов опухолей и персонализация лечения на основе иммунограммы могут повысить эффективность ДК-вакцин.

Таким образом, несмотря на существующие ограничения, ДК-вакцины в сочетании с химиотерапией открывают новые возможности для улучшения исходов у пациенток с агрессивными формами гинекологического рака [47, 48]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на стандартизацию протоколов, поиск биомаркеров ответа и разработку синергичных комбинаций с ингибиторами иммунных контрольных точек.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М.: МНИОИ, 2025. 239 с.

Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. The state of oncological care for the population of Russia in 2024. Moscow: MNIOI, 2025. 239 p. [In Russian].

2. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J. Clin*. 2025;75(1):10–45. doi: 10.3322/caac.21871

3. Sheikhhasan M., Ahmadieh-Yazdi A., Heydari R., Chamanara M., Akbari M., Pundla N., Young P., Malik S., Manuchiri H., Tanzadepana H., … Kalhor N. Revolutionizing cancer treatment: the power of dendritic cell vaccines in immunotherapy. *Biomed. Pharmacother.* 2025;184:117858. doi: 10.1016/j.biopha.2025.117858

4. Шамова Т.В., Ситковская А.О., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э. Адоптивная клеточная терапия: достижения последних лет. *Юж.-Рос. онкол. ж.* 2020;1(1):43–59. doi: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-4

Shamova T.V., Sitkovskaya A.O., Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E. Adoptive cell therapy: current advances. *Yuzhno-Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = South Russian Journal of Cancer*. 2020;1(1):43–59. [In Russian] doi:10.37748/2687-0533-2020-1-1-4

5. Sahin U., Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science*. 2018;359(6382):1355–1360. doi: 10.1126/science.aar7112

6. Hollingsworth R.E., Jansen K. A turning point in therapeutic cancer vaccine development. *NPJ Vaccines*. 2019;4:7. doi: 10.1038/s41541-019-0103-y

7. Sariwalasis A., Budukje S., Balint K., Stevenson B.J., Gannon P.O., Iancu E.M., Rossier L., Martin Lluijsma S., Matewet P., Sempu K., … Kandalaft L.E. A phase I/II study comparing autologous dendritic cell vaccine activated by either personalized peptides (PEP-DC) or tumor lysate (OC-DC) in patients with advanced high-grade serous ovarian carcinoma. *J. Transl. Med*. 2019;17(1):391. doi: 10.1186/s12967-019-02133-w

8. Wculek S.K., Cueto F.J., Mujal A.M., Mele-

ro I., Krummel M.F., Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20(1):7–24. doi: 10.1038/s41577-019-0210-z

9. Anguil S., Smits E.L., Lyon E., van Tendeloo W.F., Berneman Z.N. Clinical applications of dendritic cells for cancer treatment. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e257–67. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70585-0

10. Sprooten J., Ceusters J., Coosemans A., Agostinis P., de Vleeschouwer S., Zitvogel L., Kroemer G., Galluzzi L., Garg A.D. Trial watch: dendritic cell vaccination for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology*. 2019;8(11):e1638212. doi: 10.1080/2162402X.2019.1638212

11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: Cancer J. Clin*. 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590

12. Caro A.A, Deschoemaeker S., Allonsius L., Coosemans A., Laoui D. Dendritic cell vaccines: a promising approach in the fight against ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(16):4037. doi: 10.3390/cancers14164037

13. Rahma O.E., Astar E., Chistovska M., Shainik M.E., Wieckowski E., Bernstein S., Herrin W.E., Shams M.A., Steinberg S.M., Merino M., … Khleif S.N. A gynecologic oncology group phase II trial of two p53 peptide vaccine approaches: subcutaneous injection and intravenous pulsed dendritic cells in high recurrence risk ovarian cancer patients. *Cancer Immunotherapy*. 2012;61(3):373–384. doi: 10.1007/s00262-011-1100-9

14. Tanyi J.L., Bobisse S., Ophir E., Tuyaerts S., Roberti A., Genolet R., Baumgartner P., Stevenson B.J., Iseli C., Dangaj D., … Kandalaft L.E. Personalized cancer vaccine effectively mobilizes antitumor T cell immunity in ovarian cancer. *Sci. Transl. Med*. 2018;10(436):eaao5931. doi: 10.1126/scitranslmed.aao5931

15. Zhang S., He T., Li Y., Chen L., Liu H., Wu Y., Guo H. Dendritic cell vaccines for ovarian cancer. *Front. Immunol*. 2021;11:613773. doi: 10.3389/fimmu.2020.613773

16. Tanyi J.L., Chiang C.L., Chiffelle J., Thierry A.C., Baumgartener P., Huber F., Goepfert C., Tarussio D., Tissot S., Torigian D.A., … Kandalaft L.E. Personalized cancer vaccine strategy elicits polyfunctional T cells and demonstrates clinical benefits in ovarian cancer. *NPJ Vaccines*. 2021;6(1):36. doi: 10.1038/s41541-021-00297-5

17. Lee S.W., Lee H., Lee K.W., Kim M.J., Kang S.W., Lee Y.J., Kim H., Kim Y.M. CD8α+ dendritic cells potentiate antitumor and immune activities against murine ovarian cancers. *Sci. Rep*. 2023;13(1):98. doi:10.1038/s41598-022-27303-7

18. Guo J., de May H., Franco S., Noureddine A., Tang L., Brinker C.J., Kusewitt D.F., Adams S.F., Serda R.E. Cancer vaccines from cryogenically silicified tumour cells functionalized with pathogen-associated molecular patterns. *Nat. Biomed. Eng*. 2022;6(1):19–31. doi: 10.1038/s41551-021-00795-w

19. Cheng S., Xu S., Jin Y., Li Y., Zhong S., Ma J., Yang J., Zhang N., Li Y., Wang S., Yang Z., Wang Y. Artificial mini dendritic cells enhance T cell-based immunotherapy in ovarian cancer. *Adv. Sci. (Weinhe).* 2020;7(7):1903301. doi: 10.1002/advs.201903301

20. Cibula D., Rob L., Mallmann P., Knapp P., Klat J., Chovanec J., Minar L., Melichar B., Hein A., Kieszko D., … Spisek R. Dendritic cell-based immunotherapy (DCVAC/OvCa) combined with second-line chemotherapy in platinum-sensitive ovarian cancer (SOV02): A randomized, open-label, phase 2 trial. *Gynecol. Oncol*. 2021;162(3):652–660. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.07.003

21. Harari A., Sarivalasis A., de Jong K., Thierry A.C., Huber F., Boudouqwi S., Rosier L., Orcurto A., Imbimbo M., Baumgartner P., Bassani-Sternberg M., Kandalaft L.E. A personalized neoantigen vaccine combined with platinum-based chemotherapy induces a T cell response consistent with a complete response in endometrial carcinoma. *Cancer (Basel)*. 2021;13(22):5801. doi: 10.3390/cancers13225801

22. Crosby E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N., Mukhopadhyay A., Powell M.E., Singh N. Endometrial cancer. *Lancet.* 2022;399(10333):1412–1428. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3

23. Ocknin A., Bosse T.J., Kreutzberg K.L., Giornelli G., Harter P., Joly F., Lorusso D., March K., Macker V., Mirza M.R., Ledermann J.A., Colombo N. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and surveillance. *Ann. Oncol*. 2022;33(9):860–877. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.009

24. Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D., Akbani R., Liu Y., Shen H., Robertson A.G., Pashtan I., Shen R., Benz C.C., … Levine D.A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network; Nature.* 2013;497(7447):67–73. doi: 10.1038/nature12113

25. de Jong R.A., Leffers N., Bosen H.M., Ten Hoor K.A., van der Zee A.G., Hollema H., Neumann H.W. The presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in endometrial cancer types I and II. *Gynecol.Oncol*. 2009;114(1):105–110. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.022

26. Vkulek S.K., Cueto F.H., Mukhal A.M., Melero I., Krummel M.F., Sancho D. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20(1):7–24. doi: 10.1038/s41577-019-0210-z

27. Di Tucci C., Capone C., Galati G., Iacobelli V., Schiavi M.C., Di Donato V., Musii L., Panichi P.B. Immunotherapy in endometrial cancer: new scenarios on the horizon. *Gynecologic Oncology*. 2019;30(3):e46. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e46

28. Song Q., Zhang C.D., Wu X.H. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects. *Immunol. Lett.* 2018;196:11–21. doi: 10.1016/j.im-

let.2018.01.011

29. Feng J., He H. Identification of tumor antigens and immune subtypes in cancer vaccine development for endometrial carcinoma. *Scand. J. Immunol*. 2023;97(3):e13250. doi: 10.1111/sji.13250

30. van Wiegheeren G.F., de Haas N., Mulder T.A., Horrevoorts S.C., Bloemendaal M., Hins-Debry S., Mao Y., Kiessling R., van Herpen K.M.L., Flores-Grau G., Hato S.V., De Vries I.J.M. Cisplatin suppresses the frequency and suppressive activity of monocytic myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Oncoimmunology*. 2021;10(1):1935557. doi: 10.1080/2162402X.2021.1935557

31. Boudewijns S., Bloemendaal M., de Haas N., Westorff H., Bol K.F., Schreibelt G., Aarntzen E.G., Lesterhaus W.J., Gorris M.A.J., Krukewitt A., … de Vries I.J.M. Autologous vaccination with monocyte-derived dendritic cells in combination with cisplatin in patients with stage III and IV melanoma: a prospective, randomized phase 2 study. *Cancer Immunol. Immunother*. 2020;69(3):477–488. doi: 10.1007/s00262-019-02466-x

32. Koeneman B.J., Schreibelt G., Gorris M.A.J., Hinsde Bree S., Westorff H., Ottevanger P.B., de Vries I.J.M. Dendritic cell vaccination in combination with carboplatin/paclitaxel in patients with metastatic endometrial cancer: results from a phase I/II study. *Front. Immunol*. 2024;15:1368103. doi: 10.3389/fimmu.2024.1368103

33. Melif K.J.M., Welters M.J.P., Vergote I., Kroep J.R., Kenter G.G., Ottevanger P.B., Tjalma W.A.A., Denis H., van Poelgeest M.I.E., Neumann H.W., … van der Burg S.H. Strong immune response to a vaccine during chemotherapy is associated with increased survival in cancer. *Sci. Transl. Med*. 2020;12(535):eaaz8235. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8235

34. Kalogera E., Nevala W.K., Finnes H.D., Suman V.J., Schimke J.M., Strand C.A., Kottschade L.A., Kudgus R.A., Buhrow S.A., Becher L.R., … Block M.S. A phase I trial of nab-paclitaxel/bevacizumab (AB160) nano-immunoconjugate therapy for gynecologic malignancies. *Clin. Cancer Res*. 2024;30(12):2623–2635. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3196

35. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Health*. 2020;8(2):e191–e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6

36. Горошинская И.А., Качесова П.С., Неродо Г.А., Калабанова Е.А., Шалашная Е.В., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Нескубина И.В. Сравнительное исследование процессов окисления белков и липидов в плазме крови у больных раком шейки матки без метастазов и с метастазами. *Паллиатив. мед. и реабилит.* 2011;(1):45–49.

Goroshinskaya I.A., Kachesova P.S., Nerodo G.A., Kalabanova E.A., Shalashnaya E.V., Surikova E.I., Nemashkalova L.A., Neskubina I.V. Comparative study of oxidation processes of proteins and lipids in blood plasma in the cervical cancer patients with and without metastases. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2011;(1):45–49. [In Russian]

37. Водолажский Д.И., Меньшенина А.П., Двадненко К.В., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Моисеенко Т.И., Селютина О.Н., Франциянц Е.М. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. *Фундам. исслед.* 2015;(1-4):716–720.

Vodolazhskiy D.I., Menshenina A.P., Dvadnenko K.V., Novikova I.A., Zlatnik E.Yu., Bakhtin A.V., Moiseenko T.I., Selyutina O.N., Frantsiyants E.M. Experience of dendritic cell vaccine design for cervical cancer treatment. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research.* 2015;(1-4):716–720. [In Russian].

38. Меньшенина А.П., Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Каплиева И.В., Немашкалова Л.А. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели редокс-статуса крови больных раком шейки матки. *Исслед. и практ. в мед.* 2023;10(1):36–49. doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-3

Menshenina A.P., Goroshinskaya I.A., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Verenikina E.V., Kaplieva I.V., Nemashkalova L.A. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2023;10(1):36–49. [In Russian] doi: 10.17709/2410-1893-2023-10-1-3

39. Shankar S., Prasad D., Sanawar R., Das A.V., Pillai M.R. TALEN based HPV-E7 editing triggers necrotic cell death in cervical cancer cells. *Sci. Rep*. 2017;7(1):5500. doi: 10.1038/s41598-017-05696-0

40. Ramanathan P., Ganeshrajah S., Raghanvan R.K., Singh S.S., Thangarajan R. Development and clinical evaluation of dendritic cell vaccines for HPV related cervical cancer--a feasibility study. *Asian. Pac. J. Cancer Prev*. 2014;15(14):5909–5916. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5909

41. Dhandapani H., Seetharaman A., Jayakumar H., Ganeshrajah S., Singh S.S., Thangarajan R., Ramanathan P. Autologous cervical tumor lysate pulsed dendritic cell stimulation followed by cisplatin treatment abrogates FOXP3+ cells in vitro. *J. Gynecol. Oncol*. 2021;32(4):e59. doi: 10.3802/jgo.2021.32.e59

42. Garg M., Kanojia D., Salhan S., Suri S., Gupta A., Lohiya N.K., Suri A. Sperm-associated antigen 9 is a biomarker for early cervical carcinoma. *Cancer*. 2009;115(12):2671–2683. doi: 10.1002/cncr.24293

43. Dhandapani H., Jayakumar H., Seetharaman A., Singh S.S., Ganeshrajah S., Jagadish N., Suri A., Thangarajan R., Ramanathan P. Dendritic cells matured with recombinant human sperm associated antigen 9 (rhSPAG9) induce $CD4^+$, $CD8^+$ T cells and activate NK cells: a potential candidate molecule for immunotherapy in cervical cancer. *Cancer Cell Int*.

2021;21(1):473. doi: 10.1186/s12935-021-01951-7

44. Feng J., Liu Y., Zhuang N., Chai Z., Liu L., Qian C., Li J., Shan J. EDA-E7 Activated DCs induces cytotoxic T lymphocyte immune responses against HPV expressing cervical cancer in human setting. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):320. doi: 10.3390/vaccines11020320

45. Pratiwi S.E., Israfil Y., Mardia M., Mahayarudin M., Ilmiavan M.I., Trianto H.F., Liana D.F., Amia Y. A novel therapeutic multi-epitope vaccine based on HPV 16 and 18 oncoproteins E6 and E7: an in silico approach. *Bioimpacts*. 2024;14(5):27846. doi: 10.34172/bi.2024.27846

46. Badillo-Godines O., Pedrosa-Saavedra A., Valverde-Garduño V., Bermudez-Morales V., Maldonado-Gama M., León-Letielier R., Bonifas L.S., Esquivel-Guadarrama F., Gutierrez-Xicotencatl L. Induction of therapeutic protection in a mouse model of HPV-16-associated tumor by targeting the human papillomavirus-16 E5 protein in dendritic cells. *Front. Immunol*. 2021;12:593161. doi: 10.3389/fimmu.2021.593161

47. Baldin A.V., Savvateeva L.V., Bazhin A.V., Zamyatnin A.A. Jr. Dendritic cells in anticancer vaccination: rationale for ex vivo loading or in vivo targeting. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):590. doi: 10.3390/cancers12030590

48. Salah A., Wang H., Li Y., Ji M., Ou WB., Qi N., Wu Y. Insights into dendritic cells in cancer immunotherapy: from bench to clinical applications. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:686544. doi: 10.3389/fcell.2021.686544

Сведения об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Бандовкина Валерия Ахтямовна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-2302-8271, e-mail: valerryana@yandex.ru
Нескубина Ирина Валерьевна, д.б.н., ORCID: 0000-0002-7395-3086, e-mail: neskubina.irina@mail.ru
Меньшенина Анна Петровна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7968-5078, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru
Моисеенко Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9683-2164, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Озеркова Елена Александровна, ORCID: 0009-0005-8658-8902, e-mail: eozerkova@list.ru
Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4318-7587, e-mail: sunsur2000@mail.ru
Шихлярова Алла Ивановна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-2943-7655, e-mail: shikhliarova.a@mail.ru

Information about the authors:

Elena M. Frantsiyants, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Valerija A. Bandovkina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2302-8271, e-mail: valerryana@yandex.ru
Irina V. Neskubina, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0002-7395-3086, e-mail: neskubina.irina@mail.ru
Anna P. Menshenina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7968-5078, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru
Tatiana I. Moiseenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9683-2164, e-mail: super.gormon@yandex.ru
Elena A. Ozerkova, ORCID: 0009-0005-8658-8902, e-mail: eozerkova@list.ru
Ekaterina I. Surikova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4318-7587, e-mail: sunsur2000@mail.ru
Alla I. Shikhlyarova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2943-7655, e-mail: shikhliarova.a@mail.ru

Поступила в редакцию 27.06.2025
После доработки 03.09.2025
Принята к публикации 30.10.2025

Received 27.06.2025
Revision received 03.09.2025
Accepted 30.10.2025

УДК 616-036:616-053 DOI: 10.18699/SSMJ20250615
Обзор литературы / Review article

О влиянии пандемии COVID-19 на проявления старения

О.Н. Эргашев[1, 2], У.Р. Сагинбаев[1, 2], И.М. Кобелев[3]

[1] Институт экспериментальной медицины
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12Д

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им И.П. Павлова
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

[3] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Резюме

Пандемия COVID-19 оказала влияние на многие стороны жизни человека, в том числе привела к ускоренному старению населения. Многочисленные научные работы свидетельствуют о негативном влиянии SARS-CoV-2 на здоровье, проявляющемся в целом ряде изменений: от укорочения теломер и роста нейродегенеративных заболеваний до когнитивных нарушений, депрессии и повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая миокардиты и аритмии. Кроме того, наблюдаются проблемы с коагуляцией, изменения в экспрессии гена ангиотензинпревращающего фермента 2, признаки раннего сосудистого старения, раннего иммунологического старения, метаболического синдрома и внешние проявления преждевременного старения. Список последствий COVID-19 постоянно расширяется, включая изменения в биохимических показателях крови. В связи с этим крайне важно изучить механизмы, лежащие в основе этих изменений, и разработать стратегии профилактики для поддержания здорового старения в постковидную эпоху. Указанные особенности могут быть учтены при разработке проектов по поддержанию старшего поколения.

Ключевые слова: COVID-19, преждевременное старение, ускоренное старение, теломеры, биологический возраст, инфламмэйджинг, темпы старения, популяция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания, шифр темы FGWG-2025-0025.
Автор для переписки. Сагинбаев У.Р., e-mail: starosta-mpf@mail.ru
Для цитирования. Эргашев О.Н., Сагинбаев У.Р., Кобелев И.М. О влиянии пандемии COVID-19 на проявления старения. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):160–174. doi: 10.18699/SSMJ20250615

On the impact of the COVID-19 pandemic on the manifestations of aging

O.N. Ergashev[1, 2], U.R. Saginbaev[1, 2], I.M. Kobelev[3]

[1] *Institute of Experimental Medicine*
197022, Saint-Petersburg, Acad. I.P. Pavlov st., 12D

[2] I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University
197022, Saint-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8
[3] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology
197110, Saint-Petersburg, Dynamo ave., 3

Abstract

The COVID-19 pandemic has affected many aspects of human life, including accelerated aging of the population. Numerous scientific papers indicate the negative impact of SARS-CoV-2 on health, manifested in a number of changes: from shortening of telomeres and an increase in neurodegenerative diseases to cognitive impairment, depression and an increased risk of cardiovascular diseases, including myocarditis and arrhythmia. In addition, there are problems with

coagulation, changes in the expression of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, signs of early vascular aging, early immunological aging, metabolic syndrome and external manifestations of premature aging. The list of consequences of COVID-19 is constantly expanding, including changes in blood biochemistry. In this regard, it is imperative to study the mechanisms underlying these changes and develop prevention strategies to maintain healthy aging in the post-COVID era. These features can be taken into account when developing projects to support the older generation.

Key words: COVID-19, premature aging, accelerated aging, telomeres, biological age, inflammaging, aging rate, population.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The work was carried out within the framework of the state assignment, topic code FGWG-2025-0025.
Correspondence author. Saginbaev U.R., e-mail: starosta-mpf@mail.ru
Citation. Ergashev O.N., Saginbaev U.R., Kobelev I.M. On the impact of the COVID-19 pandemic on the manifestations of aging. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):160–174. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250615

Введение

В конце декабря 2019 г. в городе Ухань, расположенном в провинции Хубэй (Китай), наблюдался рост заболеваемости пневмонией неустановленной этиологии. В начале 2020 г. у заболевших был выявлен новый вирус семейства Coronaviridae, получивший название SARS-CoV-2. ВОЗ идентифицировала этот вирус как возбудителя новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19). В связи с глобальным распространением инфекции 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила вспышку COVID-19 пандемией [1].

Легкая форма COVID-19 характеризуется такими клиническими проявлениями, как гипертермия, лимфопения, непродуктивный кашель, одышка и астения. Тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 может осложняться развитием тяжелой пневмонии, прогрессирующей до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и последующей дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки. Основные пути передачи вируса – воздушно-капельный и контактный, с инфицированием, происходящим через респираторный тракт. Поскольку болезнь новая и малоизученная, сложно точно определить, какие факторы влияют на тяжесть ее течения и летальность. Тем не менее считается, что наличие сопутствующих заболеваний, пожилой возраст и позднее обращение за медицинской помощью усугубляют ситуацию. В частности, люди с хроническими заболеваниями, связанными с нарушением регуляции артериального давления и уровня сахара в крови, более восприимчивы к коронавирусной инфекции. Важно понимать, что хронические заболевания не только увеличивают риск заражения, но и повышают вероятность тяжелого течения и смертельного исхода [2].

Пандемия COVID-19 оказала глубокое и многогранное влияние на жизнь людей во всем мире, затронув социальную, экономическую и психологическую сферы [3], в том числе привела к снижению ожидаемой продолжительности жизни, ускорению процессов старения и другим, порой неочевидным, последствиям, вызывающим обеспокоенность у научного и медицинского сообщества [4].

Целью данной работы послужило изучение литературы о различных факторах, которые могут служить подтверждением наличия признаков преждевременного старения населения в постковидный период как одного из последствий пандемии COVID-19. Выполнен поиск литературы в базах данных Web of Science, eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed/MEDLINE по ключевым словам: «SARS-CoV-2», «COVID-19», «ускоренное старение», «преждевременное старение», «теломеры», «DeltaAge», «ACE2», «EVA», «стресс», «когнитивный дефицит», «алопеция», «глюкоза», «гликированный гемоглобин», «артериальная гипертензия», «inflammaging», «метаболический синдром». Отобраны статьи, опубликованные с 2020 по 2025 г., когда активно происходило и происходит исследование последствий заражения новой коронавирусной инфекцией. В исследование включены полнотекстовые статьи и литературные обзоры по изучаемой тематике, исключены работы, не имеющие прямого отношения к рассматриваемой проблеме.

Изменения в ЦНС, включая психологические, неврологические и когнитивные расстройства

Психологические проблемы, возникшие у людей во время пандемии COVID-19, были усугублены экономическими и социальными трудностями, а также негативным информационным потоком [1]. Научные исследования подтверждают связь между длительным стрессом, вызванным

этими факторами, и ускоренным укорачиванием теломер, что может приводить к преждевременному старению населения [5]. Сравнительный анализ, проведенный учеными разных стран, показал, как изменилось психическое здоровье людей в период пандемии COVID-19 и после нее по сравнению с доковидным периодом. В Китае, например, во время пандемии значительно возросла доля людей, испытывающих психологический дистресс (от 7 до 53,8 %). Впоследствии наблюдался рост числа случаев обсессивно-компульсивного и панического расстройств (на 15,6 % для обоих диагнозов) [6].

Пандемия COVID-19 оставляет за собой глубокий след, и все больше данных свидетельствует о ее долгосрочном влиянии на здоровье, особенно на мозг. Перенесенный COVID-19 может приводить к серьезным нарушениям в работе ЦНС, вызывая когнитивные проблемы, схожие с дизексическим синдромом (термин, введенный Аланом Баддели, характеризует нарушение планирования, принятия решений и контроля поведения). Более того, есть опасения, что COVID-19 может ускорить развитие таких серьезных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные расстройства [3, 7].

С целью более глубокого изучения неврологических симптомов, возникающих после COVID-19, G. Giussani et al. провели систематический обзор и метаанализ. Отобрав 126 исследований из 6565 (с общей выборкой в 1 542 300 человек), они обнаружили, что через три месяца после выздоровления от COVID-19 более 20 % участников испытывали усталость, когнитивные нарушения и нарушения сна. Распространенность аносмии/гипосмии и головной боли превышала 10 % в исследуемой популяции. Анализ динамики этих состояний выявил тенденцию к сохранению повышенной распространенности через 6 и 9 месяцев после острой фазы, несмотря на снижение процентного соотношения случаев. Наблюдалось увеличение частоты когнитивных нарушений и нарушений сна через 6 месяцев, а также дополнительных нарушений сна через 9 месяцев, по сравнению с острой фазой. К 12 месяцам распространенность всех пяти состояний стала меньше, чем в острой фазе, однако оставалась клинически значимой. При этом утомляемость и снижение когнитивных способностей сохранялись на уровнях, превышающих преморбидные показатели [8].

Госпитализация с COVID-19, особенно необходимость в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), связана в первую очередь с площадью их поражения и дыхательной недостаточностью, а также с неврологическими и когнитивными нарушениями. Кроме того, даже амбулаторное лечение COVID-19 не всегда приводит к полному исчезновению неврологических нарушений, которые могут проявляться и в отдаленном периоде после болезни [9].

У людей, перенесших COVID-19, наблюдается более выраженный лобный когнитивный дефицит по сравнению с теми, кто не болел, что подтверждается клиническими, функциональными и нейровизуализационными данными [10]. Исследование Биобанка Великобритании и Северной Ирландии выявило у переболевших COVID-19 уменьшение размеров мозга и истончение коры в ключевых областях, что коррелирует с ухудшением когнитивных функций по сравнению с контрольной группой [11]. COVID-19 оказывает пролонгированное влияние на когнитивные способности людей различных возрастных групп: структура когнитивных нарушений у лиц молодого и среднего возраста после COVID-19 демонстрирует сходство с когнитивными профилями, характерными для пожилых людей, что поднимает вопрос о возможном развитии нейропатологических процессов, ассоциированных с ускоренным старением [12].

В работе N. Azcue et al. проводилось исследование различных когнитивных нарушений, нейропсихиатрических симптомов и общей симптоматики в группе людей (73 человека), перенесших COVID-19 и имеющих постковидный синдром, который наблюдался как минимум 3 месяца после заражения и сохранялся в течение как минимум 2 месяцев после выздоровления. Наиболее распространенными симптомами были усталость, чувство тяжести или истощения при физической нагрузке, недомогание после физической нагрузки, проблемы со сном и умственная усталость. Статистический анализ когнитивных показателей продемонстрировал, что наиболее распространенным нарушением было снижение способности к концентрации внимания, выявленное у 56,2 % пациентов с постковидным синдромом. За этим нарушением следовали проблемы со скоростью обработки информации, памятью и способностью запоминать вербальный материал. У лиц с постковидным синдромом наблюдалась более низкая степень самостоятельности и общего состояния здоровья (по шкале Карнофски) при более выраженных физических ограничениях, болях и усталости, и чем сильнее проявлялась депрессивная симптоматика, тем хуже было качество сна и восприятие своего здоровья. Степень усталости, в свою очередь, в основном была ассоциирована с физическими проблемами. Принимая во внимание корреляцию между уровнем образования, возрастом, продолжительностью

заболевания, когнитивными способностями и нейропсихиатрическими переменными, авторы исследования провели пошаговый линейный регрессионный анализ. Уровень образования, физические проблемы, боль, усталость, качество сна, симптомы депрессии, тревожность и суицидальные мысли в значительной степени объясняли когнитивные нарушения [13].

Изменения в образе жизни, способствующие старению

Влияние биологического возраста и ускоренного старения на восприимчивость к SARS-CoV-2, течение COVID-19 и постковидный синдром часто недооцениваются. Наблюдаемое увеличение возраст-ассоциированных патологий при COVID-19, хотя и связано с ростом числа сопутствующих заболеваний (таких как деменция и сахарный диабет 2 типа), не может быть полностью объяснено хронологическим возрастом. Предполагается, что ускоренное биологическое старение является более значимым фактором [14]. Существуют убедительные доказательства того, что образ жизни является важным фактором, влияющим на скорость старения. Нездоровые привычки, такие как неадекватное питание, табакокурение, чрезмерное употребление алкоголя и низкая физическая активность, связаны с повышенным риском инфекционных заболеваний и ускоренным старением [15]. Изменения в образе жизни, вызванные пандемией коронавируса, привели к увеличению распространенности негативных поведенческих факторов, включая нарушения сна, повышенное время экранного просмотра и усиление повседневного и межличностного стресса. Данные факторы оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье и могут представлять риск ускоренного старения [16].

Респираторные расстройства

У переболевших COVID-19 и лиц с постковидным синдромом наблюдаются нарушения фиброгенеза. Хотя большинство случаев COVID-19 в последние годы протекает в легкой форме или бессимптомно, примерно у 5–8 % инфицированных пациентов развивается ОРДС, который характеризуется гипоксемией, двусторонними легочными инфильтратами, вторичными по отношению к некардиогенному отеку легких, и снижением податливости легких, что часто требует ИВЛ. Считается, что патологическая эволюция ОРДС включает три перекрывающиеся фазы: экссудативную, пролиферативную и фиброзную. В экссудативной фазе происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, TNF и IL-6, приток нейтрофилов и нарушение эндотелиально-эпителиального барьера, что приводит к альвеолярному отеку и дыхательной недостаточности. За экссудативной фазой следует фибропролиферативная, во время которой в альвеолярном пространстве накапливаются фибробласты, миофибробласты и фиброциты, что приводит к избыточному отложению компонентов матрикса, включая фибронектин, коллаген I и коллаген III. Подгруппа выживших после ОРДС и, следовательно, также в более широком смысле, пациенты с COVID-19 прогрессируют до легочного фиброза, характерными симптомами которого являются одышка, вызванная физической нагрузкой, и хронический сухой кашель [17].

Инфицирование SARS-CoV-2 обычно приводит к респираторным симптомам, характерным для вирусной пневмонии, включая лихорадку, кашель, одышку и боль в горле, а также, что интересно, к аносмии и дисгевзии. Это позволяет предположить, что вирус обладает нейротропностью. Фиброз тканей – распространенная реакция на повреждение большинства органов тела, кроме головного мозга, поскольку фиброгенные клетки ограничены определенными нишами. Однако при нарушении гематоэнцефалического барьера, например, из-за цитокинового шторма или прямого вирусного поражения нервной ткани, происходит образование рубцов [17].

У пациентов с COVID-19, осложненным острым респираторным дистресс-синдромом, часто наблюдается фиброз легких, сердца и нервных волокон, вызванный избыточным отложением внеклеточного матрикса. Это приводит к значительным нарушениям в работе органов и систем, что особенно опасно для лиц старшего возраста [18].

Сердечно-сосудистые расстройства

У пациентов с COVID-19 обычно наблюдаются признаки повреждения миокарда, в том числе сердечная недостаточность, миокардит и/или обострение существующих сердечно-сосудистых заболеваний, что определяется повышенным уровнем тропонина I и мозгового натрийуретического пептида [19]. Общим знаменателем при повреждении миокарда является процесс ремоделирования, который включает гипертрофию и фиброз стенки левого желудочка, приводящие к снижению сократительной способности и нарушению глобальной функции. Хотя, возможно, еще слишком рано прогнозировать долгосрочные последствия COVID-19 для сердца, их можно оценить, опираясь на данные о пациентах с SARS-CoV-1, учитывая генетическое сходство вирусов. Так, через 12 лет после перенесенной инфекции SARS-CoV-1 сердечно-сосудистые на-

рушения выявлены у 40 % переболевших [20].

Для оценки состояния здоровья людей, перенесших COVID-19, применяются разнообразные диагностические подходы. Они включают в себя как сбор информации через анкетирование и функциональные тесты, так и инструментальные методы, включая УЗИ, компьютерную томографию, МРТ, флюорографию, ЭКГ и электроэнцефалографию. Значимую роль в диагностике играют лабораторные анализы, в том числе общий анализ мочи, биохимический и клинический анализы крови, а также исследования системы свертывания крови.

Постковидный период характеризуется сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда (подтвержденное повышенным уровнем тропонина I и натрийуретических пептидов) и увеличение риска тромбоэмболии легочной артерии вследствие нарушения сократительной функции сердца и изменений в активации свертывания крови [21–23].

SARS-CoV-2, воздействуя на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), вызывает повреждение сердца, что отражается в увеличении уровня тропонина I, которое сопровождается повышением смертности больных COVID-19 и может сохраняться после выздоровления, указывая на долгосрочные сердечно-сосудистые проблемы. Эту взаимосвязь подтверждает выполненное B. Stavileci et al. исследование состояния сердечно-сосудистой системы у людей, которые перенесли легкую форму новой коронавирусной инфекции, используя электрокардиографию через 6 месяцев после инфицирования. Авторы обнаружили наличие (de novo) фрагментированного комплекса QRS (fQRS). Этот признак определяется как появление дополнительной волны, схожей с паттерном RSR, при длительности комплекса QRS менее 120 мс, либо наличие зубцов S или R без блокады ветвей пучка Гиса. fQRS является электрокардиографическим маркером рубцовой ткани миокарда и может объяснять неравномерную задержку проведения импульсов в желудочках при поврежденном или ишемизированном миокарде. Кроме того, наличие fQRS связано с повышенным риском сердечной недостаточности и аритмий, а также с тяжестью ишемической болезни сердца [24].

У участников исследования, которые были отобраны для выборки (возраст от 18 до 60 лет), до заражения вирусом SARS-CoV-2 на ЭКГ отклонений не наблюдалось. Затем их разделили на две группы: одну с fQRS (102 человека) и контрольную группу без fQRS (154 человека). Результаты исследования показали статистически значимое увеличение уровня тропонина I и креатинкиназы фракции MB в крови у лиц с fQRS по сравнению с теми, у кого его не было. В опытной группе по сравнению с контрольной отмечалась значимо более высокая распространенность диастолической дисфункции (соответственно 39,2 и 15,1 %), одышки (41,2 и 6,8 %) и синдрома тахикардии (19,6 и 2,7 %). Полученные данные позволяют предположить, что постковидный период характеризуется увеличением числа случаев сердечно-сосудистых патологий, типичных для гериатрической популяции. Данный факт может служить дополнительным аргументом в пользу гипотезы о преждевременном старении населения в результате перенесенной коронавирусной инфекции [24].

Согласно исследованию I.M. Abdulan et al., у людей, перенесших COVID-19, наблюдается рост сердечно-сосудистых заболеваний. Изучив состояние здоровья 70 пациентов старше 18 лет после выздоровления от коронавирусной инфекции, исследователи обнаружили значительное увеличение риска артериальной гипертензии: до 90 % в постковидный период по сравнению с 69,6 % до болезни. Факторами риска ее развития были названы возраст, пол и индекс массы тела. Кроме того, вдвое возросло число пациентов с дислипидемией, что повышает риск развития атеросклероза. Также отмечается увеличение индекса массы тела у обследованных. Авторы заключают, что перенесенный COVID-19 значительно повышает вероятность развития артериальной гипертензии и связанных с ней осложнений [25].

В систематическом обзоре и метаанализе M. Zuin et al. оценили риск сердечной недостаточности после COVID-19. Анализ данных более 21 млн человек (1,6 млн переболевших COVID-19 и 19,8 млн в контрольной группе) со средним периодом наблюдения 9,2 месяца показал, что перенесенный COVID-19 значительно увеличивает риск развития сердечной недостаточности (отношение рисков 1,90, $p < 0{,}0001$). Метарегрессия продемонстрировала статистически значимую прямую связь между риском развития сердечной недостаточности и такими факторами, как возраст ($p = 0{,}001$) и артериальная гипертензия ($p = 0{,}02$). Влияние продолжительности наблюдения на риск СН оказалось обратным ($p = 0{,}01$) [26].

Возраст-ассоциированные структурные и функциональные изменения артерий, включая утолщение комплекса интима-медиа, увеличение жесткости сосудистой стенки и снижение эндотелийзависимой вазодилатации, являются значимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Хотя данные изменения обычно манифестируют после 40 лет, у лиц, подвержен-

ных длительному воздействию факторов риска, таких как артериальная гипертензия и гипергликемия, указанные метаморфозы могут развиваться в более раннем возрасте, что соответствует определению синдрома раннего сосудистого старения (EVA) [27].

Результаты исследования И.В. Авдеевой и соавт. демонстрируют, что перенесенная инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением ригидности сосудистой стенки, о чем свидетельствует увеличение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (cfPWV) по сравнению с показателем контрольной группы [27]; неинвазивная оценка сосудистой функции выявила статистически значимое увеличение распространенности дисфункции эндотелия (почти в 50 % случаев индекс реактивности <1,1). УЗИ каротидного бассейна технологией радиочастотного анализа подтвердило увеличение толщины комплекса интима-медиа в опытной группе, помимо выявленной повышенной жесткости сосудов. Индекс β, отражающий потерю эластичности утолщенной стенки сосудов, также был повышен, от чего выявлено закономерное увеличение локальной скорости распространения пульсовой волны в сонной артерии (locPWV) и индекса аугментации (индекс Aix). Представленные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 может вызывать преждевременное старение сосудистой системы. Как следствие, повышается вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний у людей, перенесших коронавирусную инфекцию [27].

Исследование, проведенное В.Э. Олейниковым и соавт., показало, что COVID-19 оказывает значительное негативное влияние на состояние сосудов. У пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19, наблюдались признаки преждевременного старения сосудов, выражающиеся в повышенном давлении в аорте и увеличении скорости распространения пульсовой волны. Эти показатели были значительно хуже, чем у людей без сердечно-сосудистых заболеваний и COVID-19 в анамнезе, а также у тех, кто перенес COVID-19, но не имел сердечно-сосудистых заболеваний [28].

Метаболические нарушения

Научные данные свидетельствуют о том, что гипергликемия способствует ускоренному старению. В монографии А.Г. Голубева указывается, что это может быть связано с образованием «сшивок» между белками под воздействием линейной формы глюкозы, приводящим к замедленному заживлению ран, развитию катаракты, повреждению сосудов и увеличению риска развития рака [29, 30]. Патологические последствия гликирования белков обусловлены не только прямым взаимодействием глюкозы с белками, но и последующим окислительным повреждением модифицированных молекул. Неферментативное гликирование ДНК может вызывать повреждения генетического аппарата, дисфункцию репаративных механизмов и, как следствие, повышенную хромосомную нестабильность [30]. Гипергликемия, по-видимому, является причиной гиперпродукции активных форм кислорода, что связано не только с прямым воздействием глюкозы, но и с нарушением работы антиоксидантной системы организма. Ключевую роль в этом играют конечные продукты гликирования, активация протеинкиназы С и гиперактивность гексозаминового и сорбитолового путей. Данные процессы приводят к каскаду негативных последствий, включая инсулинорезистентность, снижение синтеза инсулина и повреждение эндотелия, что в конечном итоге вызывает избыточную генерацию активных форм кислорода и окислительный стресс [31].

В исследовании, проведенном M.K. Jha et al., изучалась взаимосвязь между признаками ускоренного старения мозга и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. Для оценки возраста мозга у 1949 участников использовалась T1-взвешенная МРТ и специальная модель регрессии [32]. Ускоренное старение мозга определялось как разница между предсказанным возрастом мозга (скорректированным с учетом фактического возраста) и фактическим возрастом человека. Авторы проанализировали, как скорректированный возраст мозга связан с наличием диабета в целом, а также с уровнем HbA1c у людей, страдающих диабетом. Результаты исследования продемонстрировали значимую ассоциацию между содержанием HbA1c и скорректированным возрастом мозга у пациентов с сахарным диабетом (оценка = 3,88; 95 % ДИ 1,47–6,30). Предполагается, что неадекватный гликемический контроль может способствовать ускоренному старению головного мозга, что потенциально объясняет наблюдаемую связь между гипергликемией и повышенной смертностью от всех причин [32]. В совокупности представленные данные свидетельствуют о взаимосвязи между гипергликемией и ускоренным старением.

Исследования, опубликованные на открытых научно-информационных платформах, указывают на высокую распространенность гипергликемии у людей, перенесших COVID-19. В частности, работа Н.Д. Неверовой и соавт. выявила повышенный уровень глюкозы в крови у 27 из 30 пациентов в постковидном периоде со средним значением 6,42 ммоль/л [33]. К.И. Баирова и соавт. установили, что новая коронавирусная инфекция

может приводить к нарушениям углеводного обмена даже у людей, ранее не имевших проблем с уровнем сахара в крови [34]. Анализ лабораторных данных 278 госпитализированных пациентов с COVID-19 (в возрасте от 41 до 80 лет) показал, что при поступлении в стационар у 31–47 % из них наблюдалась гипергликемия. Несмотря на проведенное лечение, повышенный уровень глюкозы в крови сохранялся в 14,8–16,7 % случаев. При дальнейшем обследовании у 9–13 % этих пациентов был впервые диагностирован сахарный диабет [34]. В исследовании, проведенном A. Kim et al., сравнивался уровень глюкозы в крови взрослых жителей Южной Кореи с избыточным весом (ИМТ > 25 кг/м^2) до и после начала пандемии COVID-19. Анализ данных, полученных от 3560 и 3309 человек в до- и постковидный период соответственно, показал статистически значимое увеличение среднего уровня глюкозы в крови (с 104,8 до 106,6 мг/дл) [35].

HbA1c формируется в результате неферментативной реакции между гемоглобином и глюкозой, циркулирующей в крови. Поскольку уровень HbA1c остается относительно постоянным и отражает среднюю концентрацию глюкозы за период жизни эритроцитов (около трех месяцев), он используется как показатель гликемического контроля. В настоящее время HbA1c признан международным «золотым стандартом» для диагностики сахарного диабета и мониторинга эффективности терапии [36]. Согласно рекомендациям ВОЗ, у лиц без диабета уровень HbA1c должен составлять ≤ 6 % от содержания общего гемоглобина [37].

На основании обзора литературы можно заключить, что заражение SARS-CoV-2 может приводить к повышению уровня HbA1c в крови в период после перенесенного COVID-19. Например, исследование R.W. Alberca et al. показало, что у 72 пациентов без диабета в анамнезе, спустя 180 дней после выписки из больницы, содержание HbA1c достигало 6,0 [5,5; 6,4] % (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]), что соответствует верхней границе нормы. При этом у половины обследованных уровень HbA1c превышал референсные значения [38]. A. Sharma et al. провели анализ изменения концентрации HbA1c в крови 2433 человек, не имевших в прошлом диагноза «сахарный диабет», после перенесенной коронавирусной инфекции. У всех участников исследования был зафиксирован уровень HbA1c за год до заражения SARS-CoV-2, что позволило сравнить его с показателями в постковидном периоде. Хотя исследование выявило статистически значимое увеличение медианного значения показателя (с 5,5 до 5,6 %, p <0,001), авторы отмечают, что это изменение, вероятно, не имеет клинической значимости [39]. A. Kim et al. обнаружили статистически значимое повышение уровня HbA1c у взрослого населения Южной Кореи с избыточным весом (ИМТ>25 кг/м^2) в постковидный период (5,97 %) по сравнению с доковидным (5,83 %) [35].

Немаловажное место среди нарушений обмена веществ занимает метаболический синдром, представляющий собой группу факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как центральное ожирение, дислипидемию, нарушение метаболизма глюкозы, высокое кровяное давление и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, все из которых последовательно идентифицируются как основные факторы риска тяжелой формы COVID-19 [40]. Следует отметить, что метаболический синдром может развиваться у людей и как последствие заболевания новой коронавирусной инфекцией, и перейти в более тяжелую форму в случае, если уже был до инфицирования. В настоящее время метаболическим синдромом страдают около 20–25 % взрослых, и их количество неуклонно растет, поэтому изучение влияния COVID-19 на его развитие занимает умы многих ученых.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют, что гиперхолестеринемия ассоциируется с повышенной вероятностью развития тяжелой формы инфекции SARS-CoV-2 и постковидного синдрома. Это обусловлено тем, что холестерин в высокой концентрации снижает эффективность иммунного ответа и способствует развитию гипериммунного воспаления в легочной ткани и системно [41].

Гипертония – это состояние, поражающее множество систем организма, включая мозг, сердце, кровеносные сосуды, почки и эндокринную систему. Показано, что сочетание ранее диагностированного высокого кровяного давления и перенесенной инфекции SARS-CoV-2 (подтвержденной или предполагаемой) ассоциируется с развитием долгосрочных осложнений COVID-19 [42]. При инфицировании SARS-CoV-2 смертность пациентов, страдающих артериальной гипертензией, выше, чем в ее отсутствие; очевидно, взаимодействие вируса с рецептором ACE2 влияет на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и усугубляет течение COVID-19 [43]. Установлено, что длительный COVID-19 оказывает влияние на течение состояний, связанных с повышенным артериальным давлением, включая сердечно-сосудистые заболевания. Люди, страдающие от долгосрочных последствий COVID-19, демонстрируют более высокое артериальное давление в течение 24 ч и заметные его колебания,

что, в свою очередь, увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых событий в дальнейшем [44].

Значительная часть взрослого населения (20–25 %) страдает ожирением, которое выступает главным виновником метаболического синдрома – состояния, несущего серьезную угрозу здоровью в мировом масштабе. Ожирение приводит к постоянной активации иммунной системы, провоцируя воспалительные процессы, нарушения в работе иммунитета и проблемы с обменом веществ. Важно отметить, что у людей с ожирением, инфицированных COVID-19, наблюдается более высокая склонность к образованию тромбов [45]; у лиц с абдоминальным ожирением уровень антитромбина меньше, чем у не страдающих ожирением [46]. Это наводит на мысль, что хроническое системное и локальное воспаление, характерное для ожирения, может ослаблять иммунную систему, тем самым увеличивая риск долгосрочных последствий после перенесенного COVID-19.

SARS-CoV-2 оказывает негативное влияние на эндокринную функцию поджелудочной железы, ингибируя образование бета-клеток и вызывая их деструкцию. Это, в свою очередь, приводит к инсулинопении. Дерегуляция оси ACE/ACE2, индуцированная SARS-CoV-2, влечет за собой активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует развитию инсулинорезистентности. Данные процессы могут усугублять течение COVID-19, способствовать прогрессированию заболевания и возникновению постковидного синдрома, особенно у пациентов с предсуществующей инсулинорезистентностью. Существует риск повреждения органов в результате длительной инсулинорезистентности, который возрастает у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. У перенесших COVID-19 существующее при инсулинорезистентности легкое воспаление может усилиться, что может привести к стойким симптомам, такой вероятный сценарий требует внимания [41].

Коронавирусная инфекция, снижая активность экспрессию ACE2 в сосудах, нарушает баланс ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [47]. ACE2 в норме противодействует эффектам ангиотензина II, превращая его в менее активную форму [22]. Подавление ACE2 вирусом приводит к накоплению ангиотензина II, что способствует развитию гипертонии, дыхательной недостаточности, аритмии и других осложнений [47]. С возрастом концентрация ACE2 в крови уменьшается, что подтверждается данными о низком уровне данного фермента у пожилых людей [48]. Исследования, посвященные содержанию ACE2 у переболевших COVID-19, немногочисленны. Однако работа A. Mongelli et al. показала, что через 4 недели после выздоровления от SARS-CoV-2 уровень мРНК ACE2 (рецептора для вируса) значительно снижается ($p < 0{,}0001$) по сравнению с неинфицированными людьми [49].

Наблюдается значительная корреляция между метаболическим и постковидным синдромами, что проявляется в увеличении распространенности заболеваний, появлении признаков преждевременного старения и снижении качества жизни у большого числа пациентов. Решение данной проблемы требует разработки многоаспектных терапевтических стратегий, направленных как на оптимизацию состояния отдельных индивидов, так и на улучшение показателей общественного здравоохранения.

Биомаркеры старения

Оценка хронологического возраста может быть дополнена анализом биологических и молекулярных маркеров старения. В частности, такую оценку позволяет сделать анализ вариаций уровня метилирования ДНК в специфических CpG-островках. На основе полученных данных рассчитывается DNAmAge – показатель, отражающий биологический возраст индивидуума, основанный на паттернах метилирования ДНК. Разница между DNAmAge и хронологическим возрастом, выраженная в виде DeltaAge, используется для выявления несоответствий между этими двумя типами возраста [49]. Существует различие между хронологическим и биологическим возрастом: первый определяется количеством лет, прошедших с момента рождения, в то время как последний отражает состояние клеток и тканей организма. Биологический возраст является более точным индикатором риска развития заболеваний и смертности, чем хронологический [49].

Алгоритм B. Bekaert et al. [50] известен своей эффективностью в определении биологического возраста. Ключевым показателем является DeltaAge, его положительное значение свидетельствует об ускоренном старении, отрицательное – о замедленном. Использование данного алгоритма позволило A. Mongelli et al. показать, что среди здоровых людей (контрольная группа, не болевшие COVID-19) количество лиц с нормальным и ускоренным (DeltaAge в среднем на 5,15 года больше паспортного) процессом старения приблизительно одинаково (соответственно 39,9 и 48,9 %). Замедление биологического возраста наблюдалось у меньшей части контрольной группы (12,8 %, DeltaAge в среднем на 8,70 года меньше паспортного). Напротив, у большинства людей,

перенесших COVID-19 (76,6 %), наблюдалось ускорение процессов старения (DeltaAge в среднем на 8,70 года больше паспортного), и лишь небольшая доля (23,4 %) имела нормальный или замедленный темп старения [49].

X. Cao et al. использовали пять эпигенетических часов (PhenoAge, GrimAge, Horvath, Hannum и Skin&Blood Clock) для измерения эпигенетического возраста и сокращения длины теломер в трех группах пациентов: неинфицированных (в контрольной группе), пациентов с легкой формой COVID-19 и больных тяжелой формой COVID-19. Расчет эпигенетического ускорения старения показал значительное повышение темпов старения по DNAmAge у пациентов с тяжелой формой COVID-19, у больных COVID-19 в легкой форме наблюдалось значительное ускорение старения по часам Horvath, Hannum, Skin&Blood, а также по часам GrimAge. Дальнейший анализ продемонстрировал динамическое ускорение процессов эпигенетического старения на начальной фазе заболевания COVID-19, которое частично обратилось вспять на более поздних фазах [51]. Аналогичное исследование, проведенное Y. Bejaoui et al. с использованием тех же эпигенетических часов, показало значительное увеличение темпов старения, измеренное с помощью часов Hannum, PhenoAge и GrimAge у пациентов с COVID-19 и ОРДС [52, 53].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что биологический возраст человека оказывает большее влияние на течение COVID-19, чем его календарный возраст. Тяжесть заболевания напрямую связана с ускоренным старением. COVID-19 вызывает укорочение теломер в клетках крови, что может привести к снижению ожидаемой продолжительности жизни в разных регионах на 1–9 лет [54]. Длина теломер, концевых участков хромосом, обеспечивающих геномную стабильность, является одним из наиболее изученных биомаркеров, отражающих скорость старения, и может быть генетическим фактором, предсказывающим тяжесть течения COVID-19 [55]. Активное клеточное деление, сопровождающееся репликацией ДНК, приводит к прогрессирующему укорочению теломер, обусловленному механизмом, известным как «проблема концевой репликации». Наблюдаемое с возрастом укорочение теломер вызывает активацию устойчивого ответа на повреждение ДНК, что влечет за собой потерю клеточной жизнеспособности посредством индукции апоптоза и/или клеточного старения [55].

Ускоренное укорочение теломер связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и других заболеваний [56]. A. Mongelli et al. выявили уменьшение длины теломер лейкоцитов пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с контрольной группой (3,03 ± 2,39 и 10,67 ± ± 11,69 кб соответственно, p <0,0001) [49]. Поскольку хронологический возраст сравниваемых групп был сопоставим, авторы предполагают, что наблюдаемое укорочение теломер, вероятно, является следствием прямого воздействия COVID-19 на клетки, а не просто результатом естественного старения [49, 53].

В работе M. Retuerto et al. проводилось исследование длины теломер у людей в первые месяцы после госпитализации от COVID-19, и значения сравнивались с контрольной группой, а также как минимум через 12 месяцев после выздоровления. В контрольной группе распределение длины теломер показало значительную обратную корреляцию с возрастом, как и ожидалось (r = 0,46, p <0,0001). Напротив, более высокая дисперсия и отсутствие корреляции между возрастом и длиной теломер наблюдались в когорте госпитализированных больных COVID-19 (r = 0,1, p = 0,1), при этом скорректированная по возрасту длина теломер у них была меньше, чем в контрольной группе (−1,45 [−2,64, −0,12] (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль] и −0,19 [−0,66, 0,44] соответственно, p < 0,0001). У 63 пациентов второе определение длины теломер было проведено через 425 [415, 553] дней после первого, укорочение теломер произошло у 22 человек (35 %), удлинение – у 31 (49 %), у 9 (14 %) изменения отсутствовали. Представленные данные подтверждают, что заболевание COVID-19 негативно влияет на длину теломер вследствие серьезных изменений в пролиферативной истории лейкоцитов крови [57]. G.E. Villar-Juárez et al., исследовавшие длину теломер с помощью ПЦР, установили, что в постковидный период у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 в период с 2020 по 2023 г., она статистически значимо меньше, чем у лиц, не болевших новой коронавирусной инфекцией [58].

A. Virseda-Berdices et al. изучали влияние длительного пребывания пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии, инвазивной ИВЛ и прочих факторов на относительную длину теломер через год после выздоровления. Было проведено лонгитюдное исследование с участием 49 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии в связи с COVID-19 (с августа 2020 г. по апрель 2021 г.). Относительную длину теломер определяли в цельной крови с помощью монохромной мультиплексной количественной ПЦР в реальном времени при госпитализации (исходные данные) и через 1 год после выписки. У больных с более длительным пребыванием в

отделении интенсивной терапии (>12 дней) или нуждавшихся в ИВЛ во время наблюдения обнаружено уменьшение относительной длины теломер. У пациентов с внутривенным введением препаратов, у которых развился фиброз легких, наблюдалось более значительное укорочение теломер, в том числе при обследовании через год. У таких больных может быть повышена склонность к клеточному старению и осложнениям, связанным с легкими, поэтому может потребоваться более тщательное наблюдение. У пациентов с более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и у тех, кому требовалось внутривенное введение препаратов, теломеры лейкоцитов периферической крови были короче во время госпитализации и через год после выписки из больницы [59].

Изменения внешнего вида человека

Немаловажное значение в оценке наличия преждевременного старения у людей в постковидном периоде играет анализ внешних характеристик людей, которые так или иначе могут отражать негативные изменения внутри организма. Так, в период с ноября 2019 по апрель 2022 г. В.М. Лахтин и соавт., изучая динамику состояния здоровья пожилых людей (старше 65 лет), перенесших бессимптомную форму COVID-19, выявлены внешние признаки, такие как алопеция, пигментные пятна и бугристость кожи на щеках, которые могут свидетельствовать о преждевременном старении [60].

В постковидном периоде пациенты часто обращаются с жалобами на внезапное истончение волос, фантомную трихалгию и ощущение дефицита волос [61]. Эти симптомы регистрируются дерматокосметологами и специалистами по медицинской реабилитации. Исследование И.А. Грицковой и соавт. показало, что телогенное выпадение волос наблюдалось у 19,8 % пациентов, причем большая часть случаев (72,7 %) приходилась на период 3–6 месяцев после выздоровления. Вследствие аномального сдвига овуляторного цикла возникает диффузное асинхронное выпадение волосяных фолликулов в фазе телогена, что характеризуется неструктурным характером процесса и увеличением общего числа выпадающих волос. Анализ клинических случаев выявил, что выпадение волос после COVID-19 может проявляться не только в виде телогеновой алопеции. У пациентов с андрогенетической алопецией наблюдается преждевременное прогрессирование заболевания. Кроме того, COVID-19 может провоцировать развитие очаговой и рубцовой алопеции. Среди различных типов выпадения волос, связанных с COVID-19, лидирует андрогенетическая алопеция (30,7 %), за ней следует диффузная алопеция (19,8 %). Также часто встречаются рецидивы очаговой алопеции и жалобы на болезненность кожи головы в теменной области (7,8 %) [62].

В последнее время разрабатывается и реализуется множество проектов, направленных на всестороннюю поддержку старшего поколения [63]. Одними из перспективных направлений являются маршрутизация процесса предоставления государственной помощи, ее структуризация (выделение отдельных модулей – биопсихосоциальный подход) и систематизация (комплекс медицинских, социальных, психологических и образовательных услуг) [64]. Влияние пандемии COVID-19 на темпы старения в краткосрочной либо в долгосрочной перспективе может требовать определенных корректировок указанных проектов, пересмотра структуры и состава программ по поддержке людей старшей возрастной группы.

Инфламмэйджинг и иммуностарение

Старение – это естественный процесс биологического развития, характеризующийся постепенным снижением функций организма под воздействием множества физических и биологических факторов. Важной частью данного процесса является ослабление иммунной системы, известное как иммуностарение. Существенное изменение в механизмах иммунорегуляции адаптивного иммунного ответа обусловлено гистологическими трансформациями тимуса, которые начинаются приблизительно в 20 лет и протекают на протяжении всей жизни. С возрастом тимус (вилочковая железа) уменьшается в объеме, замещаясь жировой и рубцовой тканью. Это приводит к снижению производства наивных Т-клеток $CD4^+$ и $CD8^+$ (тех, что еще не встречались с антигенами). В результате увеличивается доля Т-клеток памяти, которые не могут распознавать новые антигены. Такой дисбаланс ослабляет иммунную защиту пожилых людей, делая их более уязвимыми к инфекциям и раку [65, 66]. С возрастом избыток провоспалительных медиаторов ухудшает работу Т-лимфоцитов, вызывая уплотнение их мембран, нарушение межклеточного обмена и сбой в сигнальных путях, необходимых для иммунного ответа на воспаление [67].

Иммуностарение также затрагивает клетки врожденного иммунитета. С возрастом способность фагоцитов выполнять свои функции (поглощение патогенов, выработка сигнальных молекул и представление антигенов) снижается. У пожилых людей эти клетки находятся в состоянии хронической активации, производя избыточ-

ное количество провоспалительных веществ (цитокинов, активных форм кислорода и азота). Это приводит к повреждениям тканей из-за постоянного, но неконтролируемого воспаления. Таким образом, оба звена иммунитета – врожденное и адаптивное – демонстрируют стойкое и скрытое повышение провоспалительного статуса, что является причиной хронического воспаления [68]. Вследствие описанных выше изменений в иммунной системе активируется хроническое воспаление. Для его комплексного описания F. Franceschi et al. в 2000 году ввели понятие “inflammaging” (инфламмэйджинг) – стерильное, неспособное к разрешению и вялотекущее хроническое воспаление, интенсивность которого увеличивается с возрастом [68].

Старение, будучи естественным процессом, не является болезнью в прямом смысле слова. Однако оно ослабляет организм, делая его более подверженным развитию таких патологий, как нейродегенеративные расстройства (болезнь Альцгеймера, Паркинсона, деменция, депрессия), заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, саркопения, остеопороз, остеоартрит), злокачественные новообразования (карциномы, меланома), сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, гипертония), метаболические нарушения (сахарный диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром) [69]. В контексте многих из перечисленных заболеваний воспаление действует как двусторонний процесс – оно может быть как причиной, так и следствием изменений в нормальной работе и структуре организма, запуская и поддерживая цикл болезни. Этот же принцип применим к так называемому постковидному синдрому, который характеризуется ослаблением способности организма бороться с инфекциями и хроническими заболеваниями. Хотя предрасположенность к COVID-19 может быть связана с уже существующими нарушениями иммунитета и воспалительными процессами, сама инфекция SARS-CoV-2, в свою очередь, приводит к дальнейшим сбоям в иммунной системе. У пожилых людей с длительным течением COVID-19 (постковидным синдромом) это проявляется в нарушении функционирования Т-клеток (ключевых элементов иммунного ответа) и дисбалансе воспалительных сигналов, таких как активные формы кислорода (АФК) и сложная сеть цитокинов, что также говорит в пользу развития преждевременного старения организма [70].

Заключение

Пандемия COVID-19 оказала влияние на многие стороны жизни человека, в том числе привела к ускоренному и преждевременному старению населения. Многочисленные научные работы свидетельствуют о негативном влиянии SARS-CoV-2 на здоровье, проявляющемся в целом ряде изменений: от укорочения теломер до когнитивных нарушений, депрессии, повышенного риска сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, наблюдаются проблемы с коагуляцией, изменения в экспрессии гена ACE2, признаки раннего сосудистого и иммунного старения, увеличение частоты встречаемости метаболического синдрома и даже внешние проявления преждевременного старения. Список последствий COVID-19 постоянно расширяется, включая изменения в биохимических показателях крови. В связи с этим крайне важно изучить механизмы, лежащие в основе данных изменений, и разработать стратегии профилактики для поддержания здорового старения в постковидную эпоху.

Список литературы / References

1. Миронов И.В., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Чумак Б.А., Яковлев В.В. Длина теломер, тяжесть течения коронавирусной инфекции и преждевременное старение (обзор литературы). *Мед.-фарм. журн. Пульс*. 2022;24(4):84–89. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-84-89

Mironov I.V., Gordienko A.V., Serdyukov D.Yu., Chumak B.A., Yakovlev V.V. Telomere length, severity of coronavirus infection and premature aging (literature review). *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's» = Medical and Pharmaceutical Journal «Pulse».* 2022;24(4):84–89. [In Russian]. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-84-89

2. Sharma P., Sharma R. Impact of COVID-19 on mental health and aging. *Saudi J. Biol. Sci.* 2021;28(12):7046–7053. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.087

3. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re’em Y., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019

4. Marois G., Muttarak R., Scherbov S. Assessing the potential impact of COVID-19 on life expectancy. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0238678. doi: 10.1371/journal.pone.0238678

5. Epel E.S. Can childhood adversity affect telomeres of the next generation? Possible mechanisms, implications, and next-generation research. *Amer. J. Psychiat.* 2020;177(1):7–9. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19111161

6. Ярочкина М.В., Подсеваткин В.Г., Кирюхина С.В. Психологические и психические расстрой-

ства, связанные с пандемией COVID-19. *Интернаука*. 2023;17:17.

Yarochkina M.V., Podsevatkin V.G., Kiryukhina S.V. Psychological and mental disorders associated with the COVID-19 pandemic. *Internauka*. 2023;17:17. [In Russian].

7. Strong M.J. SARS-CoV-2, aging, and Post-COVID-19 neurodegeneration. *J. Neurochem*. 2023;165(2):115–130. doi: 10.1111/jnc.15736

8. Giussani G., Westenberg E., Garcia-Azorin D., Bianchi E., Yusof Khan A.H.K., Allegri R.F., Atalar A.C., Baykan B., Crivelli L., Fornari A., … Global COVID-19 neuro research coalition. prevalence and trajectories of post-COVID-19 neurological manifestations: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2024;58(2):120–133. doi: 10.1159/000536352

9. Alemanno F., Houdayer E., Parma A., Spina A., Del Forno A., Scatolini A., Angelone S., Brugliera L., Tettamanti A., Beretta L., Iannaccone S. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590

10. Toniolo S., di Lorenzo F., Scarioni M., Frederiksen K.S., Nobili F. is the frontal lobe the primary target of SARS-CoV-2? *J. Alzheimers Dis*. 2021;81(1):75–81. doi: 10.3233/JAD-210008

11. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., Arthofer C., Wang C., McCarthy P., Lange F., Andersson J.L.R., Griffanti L., Duff E., … Smith S.M. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697–707. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5

12. Beker N., Ganz A., Hulsman M., Klausch T., Schmand B.A., Scheltens P., Sikkes S.A.M., Holstege H. Association of cognitive function trajectories in centenarians with postmortem neuropathology, physical health, and other risk factors for cognitive decline. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2031654. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.31654

13. Azcue N., Gomez-Esteban J.C., Acera M., Tijero B., Fernandez T., Ayo-Mentxakatorre N., Pérez-Concha T., Murueta-Goyena A., Lafuente J.V., Prada Á., … Del Pino R. Brain fog of post-COVID-19 condition and Chronic Fatigue Syndrome, same medical disorder? *J. Transl. Med.* 2022;20(1):569. doi: 10.1186/s12967-022-03764-2

14. Галкин К.А. Новые тренды в исследованиях возраста и старения в постпандемийный период (обзор исследований). *Успехи геронтол*. 2023;36(3):284–291. doi: 10.34922/AE.2023.36.3.001

Galkin K.A. New trends in age and aging research in the post-pandemic period (research overview). *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2023;36(3):284–291. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2023.36.3.001

15. Guo X., Franco O.H., Laine J.E. Accelerated ageing in the COVID-19 pandemic: A dilemma for healthy ageing. *Maturitas*. 2022;157:68–69. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.12.009

16. Harvanek Z.M., Fogelman N., Xu K., Sinha R. Psychological and biological resilience modulates the effects of stress on epigenetic aging. *Transl. Psychiatry*. 2021;11(1):601. doi: 10.1038/s41398-021-01735-7

17. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2023;64(1):66–74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3

18. Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., Ferreira E.V.M., Verrastro C.G.Y., Sawamura M.V.Y., Ribeiro S.M., Baldi B.G. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021;15(6):791–803. doi: 10.1080/17476348.2021.1916472

19. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and cardiac fibrosis. *Aging Dis.* 2011;2(2):158–173.

20. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu C., Wu J., Xu L., Li X., Liu H., Yin P., … Chen H. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep.* 2017;7(1):9110. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z

21. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis*. 2020;20(4):425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4

22. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020;14(3):247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013

23. Klok F.A., Kruip M.J., Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A., Kant K.M., Kaptein F.H.J., Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res*. 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013

24. Stavileci B., Ozdemir E., Ozdemir B., Ereren E., Cengiz M. De-novo development of fragmented QRS during a six-month follow-up period in patients with COVID-19 disease and its cardiac effects. *J. Electrocardiol*. 2022;72:44–48. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2022.02.012

25. Abdulan I.M., Feller V., Oancea A., Maștaleru A., Alexa A.I., Negru R., Cumpat C.M., Leon M.M. Evolution of cardiovascular risk factors in post-COVID patients. *J. Clin. Med*. 2023;12(20):6538. doi: 10.3390/jcm12206538

26. Zuin M., Rigatelli G., Roncon L., Pasquetto G., Bilato C. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail. Rev*. 2023;28(4):859–864. doi: 10.1007/s10741-022-10292-0

27. Авдеева И.В., Полежаева К.Н., Бурко Н.В., Хромова А.А., Томашевская Ю.А., Олейников

В.Э. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий. *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2022;(2):14–25. doi: 10.21685/2072-3032- 2022-2-2

Avdeeva I.V., Polezhaeva K.N., Burko N.V., Khromova A.A., Tomashevskaya Yu.A., Oleynikov V.E. The effect of SARS-COV-2 infection on structural and functioal properties of arteries. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2022;(2):14–25. [In Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2022-2-2

28. Олейников В.Э., Авдеева И.В., Полежаева К.Н., Павленко К.И., Борисова Н.А., Хромова А.А., Кулюцин А.В. Структурно-функциональные свойства артерий у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт.* 2023;22(5):33–42. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3541

Oleynikov V.E., Avdeeva I.V., Polezhaeva K.N., Pavlenko K.I., Borisova N.A., Khromova A.A., Kulyutsin A.V. Structural and functional properties of arteries in COVID-19 survivors. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):33–42. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3541

29. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения. СПб.: Н-Л, 2009. 384 с.

Golubev A.G. Biology of lifespan and aging. Saint-Petersburg: N-L, 2009. 384 p. [In Russian].

30. Дрождина Е.П., Столбовская О.В., Курносова Н.А., Михеева Н.А. Основы биологии старения: учебно-методическое пособие. *Ульяновск: УлГУ.* 2017. 46 с.

Drozhdina E.P., Stolbovskaya O.V., Kurnosova N.A., Mikheeva N.A. Fundamentals of the biology of aging: a teaching aid. *Ulyanovsk: UlSU.* 2017. 46 p. [In Russian].

31. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *J. Diabetes Res*. 2020;2020:7489795. doi: 10.1155/2020/7489795

32. Jha M.K., Chin Fatt C.R., Minhajuddin A., Mayes T.L., Berry J.D., Trivedi M.H. Accelerated brain aging in individuals with diabetes: Association with poor glycemic control and increased all-cause mortality. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;145:105921. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105921

33. Неверова Н.Д., Стаканова А.В., Фертикова Н.С., Хватова Н.Л. Среднее значение уровня глюкозы при COVID-19. *Тенденции развития науки и образования*. 2022;(87-1):139–142. doi: 10.18411/trnio-07-2022-32

Neverova N.D., Stakanova A.V., Fertikova N.S., Khvatova N.L. Average glucose level in COVID-19. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in Science and Education Development*. 2022;(87-1):139–142. [In Russian]. doi: 10.18411/trnio-07-2022-32

34. Баирова К.И., Теплова Н.В., Далакян Д.Ю. Гипергликемия при COVID-19. *Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике*: сб. тр. конф., Москва, 7–8 сентября 2022 г. М., 2022. С. 17. doi: 10.14341/Conf7-8.09.22-17

Bairova K.I., Teplova N.V., Dalakyan D.Yu. Hyperglycemia in COVID-19. *Fundamental and clinical diabetology in the 21st century: from theory to practice*: proc. conf., Moscow, September 7–8, 2022. Moscow, 2022. P. 17. [In Russian]. doi: 10.14341/Conf7-8.09.22-17

35. Kim A., Kim E.Y., Kim J. Impact of the COVID-19 pandemic on obesity, metabolic parameters and clinical values in the South Korean adult population. *J. Clin. Med.* 2024;13(10):2814. doi: 10.3390/jcm13102814

36. Кузина И.А., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Тельнова М.Э., Недосугова Л.В., Тульский А.А., Петунина Н.А. Исторические аспекты диагностики и контроля сахарного диабета. *Терапевт.арх.* 2022;94(10):1216–1220. doi: 10.26442/00403660.2022.10.201890

Kuzina I.A., Goncharova E.V., Martirosyan N.S., Telnova M.E., Nedosugova L.V., Tulsky A.A., Petunina N.A. Historical aspects of diagnosis and control of diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022;94(10):1216–1220. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2022.10.201890

37. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Клинические рекомендации РФ.* 2022. Режим доступа: https://base.garant.ru/406534305/

Type 1 diabetes mellitus in adults. *Clinical guidelines of the Russian Federation*. 2022. Available at: https://base.garant.ru/406534305/ [In Russian].

38. Ribeiro J., Severo M., Oliveira A., Lopes C., Real H. Development and validation of a food literacy self-perceived assessment scale for the Portuguese adult population. *Academia Nutrition and Dietetics*. 2025;2(2). doi: 10.20935/AcadNutr7685

39. Sharma A., Misra-Hebert A.D., Mariam A., Milinovich A., Onuzuruike A., Koomson W., Kattan M.W., Pantalone K.M., Rotroff D.M. Impacts of COVID-19 on glycemia and risk of diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2023;72(5):627–637. doi: 10.2337/db22-0264

40. Su Y., Yuan D., Chen D.G., Ng R.H., Wang K., Choi J., Li S., Hong S., Zhang R., Xie J., … Heath J.R. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022;185(5):881–895.e820. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014

41. Liu Y., Lou X. The bidirectional association between metabolic syndrome and long-COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2024;17:3697–3710. doi: 10.2147/DMSO.S484733

42. Tleyjeh I.M., Saddik B., AlSwaidan N., AlAnazi A., Ramakrishnan R.K., Alhazmi D., Aloufi A., AlSumait F., Berbari E., Halwani R. Prevalence and

predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: a cohort study with 4 months median follow-up. *PLoS ONE*. 2021;16(12):e0260568. doi: 10.1371/journal.pone.0260568

43. Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G., Rigatelli A., Mazza A., Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(1):e84–e86. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059

44. Ternushchak T.M., Tovt-Korshynska M.I., Varvarynets A.V. Ambulatory blood pressure variability in young adults with long-covid syndrome. *Wiad Lek*. 2022;75(10):2481–2485. doi: 10.36740/WLek202210131

45. Verrijken A., Francque S., Mertens I., Prawitt J., Caron S., Hubens G., van Marck E., Staels B., Michielsen P., van Gaal L. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2014;59(1):121–129. doi: 10.1002/hep.26510

46. Gazzaruso C., Paolozzi E., Valenti C., Brocchetta M., Naldani D., Grignani C., Salvucci F., Marino F., Coppola A., Gallotti P. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with obesity. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2020;30(11):1914–1919. doi: 10.1016/j.numecd.2020.07.040

47. Gue Y.X., Gorog D.A. Reduction in ACE2 may mediate the prothrombotic phenotype in COVID-19. *Eur. Heart. J*. 2020;41(33):3198–3199. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa534

48. Sargiacomo C., Sotgia F., Lisanti M.P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):6511–6517. doi: 10.18632/aging.103001

49. Mongelli A., Barbi V., Gottardi Zamperla M., Atlante S., Forleo L., Nesta M., Massetti M., Pontecorvi A., Nanni S., Farsetti A., … Gaetano C. evidence for biological age acceleration and telomere shortening in COVID-19 survivors. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22(11):6151. doi: 10.3390/ijms22116151

50. Bekaert B., Kamalandua A., Zapico S.C., van de Voorde W., Decorte R. Improved age determination of blood and teeth samples using a selected set of DNA methylation markers. *Epigenetics*. 2015;10(10):922–930. doi: 10.1080/15592294.2015.1080413

51. Cao X., Li W., Wang T., Ran D., Davalos V., Planas-Serra L., Pujol A., Esteller M., Wang X., Yu H. Accelerated biological aging in COVID-19 patients. *Nat. Commun.* 2022;13(1):2135. doi: 10.1038/s41467-022-29801-8

52. Bejaoui Y., Humaira Amanullah F., Saad M., Taleb S., Bradic M., Megarbane A., Ait Hssain A., Abi Khalil C., El Hajj N. Epigenetic age acceleration in surviving versus deceased COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome following hospitalization. *Clin. Epigenetics.* 2023;15(1):186. doi: 10.1186/s13148-023-01597-4

53. Humaira Amanullah, F., Alam, T., El Hajj, N., Bejaoui, Y. The impact of COVID-19 on “biological aging”. *Front. Immunol*. 2024;15:1399676. doi: 10.3389/fimmu.2024.1399676

54. Спивак И.М., Жекалов А.Н., Миронов И.В., Чумак Б.А., Яковлев В.В. Укорочение длины теломер при пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. *Здоровье — основа человеческого потенциала: пробл. и пути их решения.* 2021;16(1):371–377. doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-84-89

Spivak I.M., Zhekalov A.N., Mironov I.V., Chumak B.A., Yakovlev V.V. Shortening of telomere length in pneumonia caused by a new coronavirus infection. *Zdorov’ye – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them.* 2021;16(1):371–377. [In Russian] doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-4-84-89

55. Sanchez-Vazquez R., Guío-Carrión A., Zapatero-Gaviria A., Martínez P., Blasco M.A. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. *Aging (Albany NY).* 2021;13(1):1–15. doi: 10.18632/aging.202463

56. Авдеева И.В. Коронавирусная инфекция и поражение сердечно-сосудистой системы: клинические и доклинические проявления (обзор литературы). *Изв. вузов. Поволж. регион. Мед. науки.* 2021;3:5–18. doi: 10.21685/2072-3032-2021-3-1

Avdeeva I.V. Coronavirus infection and cardiovascular damage: clinical and preclinical manifestations (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki = University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2021;3:5–18. [In Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2021-3-1

57. Retuerto M., Lledó A., Fernandez-Varas B., Guerrero-López R., Usategui A., Lalueza A., García-García R., Mancebo E., Paz-Artal E., Sastre L., Perona R., Pablos J.L. Shorter telomere length is associated with COVID-19 hospitalization and with persistence of radiographic lung abnormalities. *Immun. Ageing*. 2022;19(1):38. doi: 10.1186/s12979-022-00294-9

58. Villar-Juárez G.E., Genis-Mendoza A.D., Martínez-López J.N.I., Fresan A., Tovilla-Zaráte C.A., Nolasco-Rosales G.A., Juárez-De la Cruz G.I., Ramos D.R., Villar-Soto M., … Nicolini H. Exploring the relationship between telomere length and cognitive changes in post-COVID-19 subjects. *Biomedicines.* 2024;12(10):2296. doi: 10.3390/biomedicines12102296

59. Virseda-Berdices A., Behar-Lagares R., Martínez-González O., Blancas R., Bueno-Bustos S., Brochado-Kith O., Manteiga E., Mallol Poyato M.J., López Matamala B., Martín Parra C., … Fernández-Rodríguez A. Longer ICU stay and invasive mechanical ventilation accelerate telomere shortening in COVID-19 patients 1 year after recovery. *Crit. Care*. 2024;28(1):267.

doi: 10.1186/s13054-024-05051-6

60. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Мелихова А.В., Давыдкин В.Ю., Комбарова С.Ю. Надзор за пациентами 65+ с бессимптомным COVID-19: ускоренное протекание патологий. *Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков*: сб. тр. конф., Нижний Новгород, 07–08 июня 2022 г. Нижний Новгород: *Медиаль*, 2022. С. 272–276.

Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Melikhova A.V., Davydkin V.Yu., Kombarova S.Yu. Supervision of patients 65 + with asymptomatic COVID-19: accelerated course of pathologies. *Topical issues of preventive medicine and sanitary and epidemiological well-being of the population: factors, technologies, management and risk assessment*: proc. conf., Nizhny Novgorod, June 7–8, 2022. Nizhny Novgorod: Medial, 2022. P. 272–276. [In Russian].

61. Fu S., Song X. The clinical and immunological features of alopecia areata following SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccines. *Expert. Opin. Ther. Targets*. 2024;28(4):273–282. doi: 10.1080/14728222.2024.2344696

62. Грицкова И.А., Пономаренко И.Г., Черкашина И.В. Алопеция и COVID-19: возможные этиопатогенетические варианты и принципы лечения. *Вопр. курорт., физиотерапии и лечеб. физ. культуры.* 2023;100(5):56–63. doi: 10.17116/kurort202310005156

Gritskova I.A., Ponomarenko I.G., Cherkashina I.V. Alopecia and COVID-19: possible etiopathogenetic variants and therapeutic approach. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2023;100(5):56–63. [In Russian]. doi: 10.17116/kurort202310005156

63. Эргашев О.Н. 1.1. Развитие геронтологии и повышение качества жизни граждан старшего поколения в Санкт-Петербурге: взаимодействие органов государственной власти, научных и профессиональных сообществ, общественных организаций. *Успехи геронтол*. 2022;35(1):146.

Ergashev O.N. 1.1. Development of gerontology and improving the quality of life of citizens of the older generation in St. Petersburg: interaction of state authorities, scientific and professional communities, public organizations. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2022; 35(1):146. [In Russian].

64. Анисимов В.Н., Эргашев О.Н., Финагентов А.В., Бордовский Г.А., Кабанов М.Ю. Структура и основные этапы процесса долговременной государственной поддержки граждан старшего поколения. *Успехи геронтол*. 2022;35(1):10–24. doi: 10.34922/AE.2022.35.1.001

Anisimov V.N., Ergashev O.N., Finagentov A.V., Bordovsky G.A., Kabanov M.Yu. Structure and main stages of the process of long-term state support for citizens of the older generation. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology.* 2022; 35(1):10–24. [In Russian]. doi: 10.34922/AE.2022.35.1.001

65. Pawelec G., Barnett Y., Forsey R., Frasca D., Globerson A., McLeod J., Caruso C., Franceschi C., Fülöp T., Gupta S., Mariani E., Mocchegiani E., Solana R. T cells and aging, January 2002 update. *Front. Biosci*. 2002;7:d1056–183. doi: 10.2741/a831

66. Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp. Gerontol.* 2018;105:4–9. doi: 10.1016/j.exger.2017.10.024

67. Mayya V., Judokusumo E., Abu-Shah E., Neiswanger W., Sachar C., Depoil D., Kam L.C., Dustin M.L. Cutting edge: synapse propensity of human memory CD8 T cells confers competitive advantage over naive counterparts. *J. Immunol.* 2019;203(3):601–606. doi: 10.4049/jimmunol.1801687

68. Francavilla F., Intranuovo F., La Spada G., Lacivita E., Catto M., Graps E.A., Altomare C.D. Inflammaging and immunosenescence in the post-COVID era: small molecules, big challenges. *Chem. Med. Chem*. 2025;20(6):e202400672. doi: 10.1002/cmdc.202400672

69. Teissier T., Boulanger E., Cox L.S. Interconnections between inflammageing and immunosenescence during ageing. *Cells*. 2022;11(3):359. doi: 10.3390/cells11030359

70. Müller L., di Benedetto S. From aging to long COVID: exploring the convergence of immunosenescence, inflammaging, and autoimmunity. *Front. Immunol.* 2023;14:1298004. doi: 10.3389/fimmu.2023.1298004

Сведения об авторах:

Эргашев Олег Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0009-0003-5188-8900, e-mail: iem@iemspb.ru
Сагинбаев Урал Ринатович, к.б.н., ORCID: 0000-0001-9709-1882, e-mail: starosta-mpf@mail.ru
Кобелев Иван Михайлович, к.б.н., ORCID: 0000–0002–9414–4595, e-mail: ivan_kobelev_201@mail.ru

Information about the authors:

Oleg N. Ergashev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0009-0003-5188-8900, e-mail: iem@iemspb.ru
Ural R. Saginbaev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9709-1882, e-mail: starosta-mpf@mail.ru
Ivan M. Kobelev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000–0002–9414–4595, e-mail: ivan_kobelev_201@mail.ru

Поступила в редакцию 21.05.2025
После доработки 29.09.2025
Принята к публикации 04.10.2025

Received 21.05.2025
Revision received 29.09.2025
Accepted 04.10.2025

УДК 616.419 DOI: 10.18699/SSMJ20250616
Оригинальное исследование / Research article

Влияние степени совместимости HLA-генотипа пациента и донора на результат аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю.И. Дудина[1], М.А. Логинова[1, 2], Д.Н. Смирнова[1], О.А. Махова[1], И.П. Обухов[1], Н.А. Морозова[1], Н.В. Онучина[1], Н.В. Минаева[1], Н.А. Зорина[1], М.В. Лагунова[1], М.Н. Хоробрых[1], И.В. Парамонов[1]

[1] Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России
610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72

[2] Вятский государственный университет
610000, г. Киров, ул. Московская, 36

Резюме

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – один из эффективных методов лечения заболеваний системы крови. Высокая точность подбора пар донор–реципиент по генам системы HLA снижает риск развития осложнений после алло-ТГСК. Современные методы типирования позволяют проводить исследования HLA-локусов не только в высоком, но и в аллельном разрешении. Цель исследования – оценить влияние совместимости по пяти HLA-локусам в аллельном разрешении и несоответствий по локусу HLA-DPB1 пар донор–реципиент на исход аллогенной неродственной ТГСК. **Материал и методы.** В работу включены 38 пар донор–реципиент, перед проведением ТГСК HLA-типирование по локусам HLA-A, -B, -C, -DQB1, -DRB1 проводили в высоком разрешении. Ретроспективно все обследованные пары донор–реципиент типировали по технологии NGS в аллельном разрешении с использованием набора реагентов AllType NGS II Loci Amplification Kit (One Lambda, США) и NGSgo-MX11-3 (GenDX, Нидерланды). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech 4.8.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для классификации вида HLA-DPB1 несоответствия применяли калькулятор DPB1 T-cell Epitope (TCE) Algorithm v2.0. **Результаты и их обсуждение.** При оценке общей трехлетней выживаемости для реципиентов, совместимых с донорами 10/10 в аллельном разрешении и менее 10/10, не выявлено статистически значимых различий (p = 0,912). Несовпадение по HLA-DPB1 в соответствии с классификацией не оказало статистически значимого влияния на общую трехлетнюю выживаемость (p = 0,589). В результате анализа установлено, что шансы развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов с TCE-недопустимым несоответствием выше (p = 0,045) по сравнению с реципиентами, для которых донор не совместим с TCE-допустимым несоответствием либо полностью совместим. **Заключение.** Непермиссивное несоответствие по HLA-DPB1 в парах донор–реципиент является одним из предикторов развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» у реципиентов. Полученная методом бинарной логистической регрессии модель имеет хорошую дискриминационную способность (площадь по ROC-кривой 0,713, 95%-й доверительный интервал 0,513–0,912).

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, HLA-совместимость в аллельном разрешении, локус *HLA-DPB1*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Дудина Ю.И., e-mail: dudina@niigpk.ru

Для цитирования. Дудина Ю.И., Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Махова О.А., Обухов И.П., Морозова Н.А., Онучина Н.В., Минаева Н.В., Зорина Н.А., Лагунова М.В., Хоробрых М.Н., Парамонов И.В. Влияние степени совместимости HLA-генотипа пациента и донора на результат аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):175–183. doi: 10.18699/SSMJ20250616

The influence of the degree of compatibility of the patient and donor HLA genotype on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

J.I. Dudina[1], M.A. Loginova[1, 2], D.N. Smirnova[1], O.A. Makhova[1], I.P. Obukhov[1], N.A. Morozova[1], N.V. Onuchina[1], N.V. Minaeva[1], N.A. Zorina[1], M.V. Lagunova[1], M.N. Khorobrykh[1], I.V. Paramonov[1]

[1] *Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia*
610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya st., 72

[2] *Vyatka State University*
610000, Kirov, Moskovskaya st., 36

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the effective methods for treating hematological diseases. High accuracy of donor-recipient pair selection based on HLA-system reduces the risk of complications after allo-HSCT. Modern typing methods allow us to study HLA loci not only in high, but also in allelic resolution. The aim of the study was to evaluate the effect of compatibility at five HLA loci in allelic resolution and mismatches at the HLA-DPB1 locus of donor-recipient pairs on the outcome of allogeneic unrelated HSCT. Material and methods. The work included 38 donor-recipient pairs; before HSCT, HLA-typing at the HLA-A, -B, -C, -DQB1, -DRB1 loci was performed in high resolution. Retrospectively, all studied donor–recipient pairs were typed by NGS technology at allelic resolution using the AllType NGS II Loci Amplification Kit (One Lambda, USA) and NGSgo-MX11-3 (GenDX, Netherlands). Statistical data processing was performed using StatTech 4.8.3 software (developer – StatTech LLC, Russia). The DPB1 T-cell Epitope (TCE) Algorithm v2.0 calculator was used to classify the type of HLA-DPB1 mismatch. Results and discussion. When assessing the overall three-year survival for recipients compatible with donors 10/10 at allelic resolution and less than 10/10, no statistically significant differences were found ($p = 0.912$). Mismatch in HLA-DPB1 according to the classification did not have a statistically significant effect on the overall three-year survival ($p = 0.589$). The analysis revealed that the odds of developing chronic graft-versus-host disease in recipients with TCE-incompatible mismatch were higher ($p = 0.045$) compared with recipients whose donor was incompatible with TCE-compatible mismatch or fully compatible. Conclusion. Non-permissive HLA-DPB1 mismatch in donor-recipient pairs is one of the predictors of the development of chronic graft-versus-host disease in recipients. The model obtained by binary logistic regression had good discriminatory ability (area under the ROC curve 0.713; 95 % confidence interval 0.513–0.912).

Key words: hematopoietic stem cells, HLA-compatibility in allelic resolution, *HLA-DPB1* locus.

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

Corresponding author. Dudina J.I., e-mail: dudina@niigpk.ru

Citation. Dudina J.I., Loginova M.A., Smirnova D.N., Makhova O.A., Obukhov I.P., Morozova N.A., Onuchina N.V., Minaeva N.V., Zorina N.A., Lagunova M.V., Khorobrykh M.N., Paramonov I.V. The influence of the degree of compatibility of the patient and donor HLA genotype on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):175–183. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250616

Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения приобретенных и врожденных заболеваний системы крови [1]. Высокая точность подбора пар донор–реципиент по генам системы HLA снижает риск развития осложнений после алло-ТГСК, поэтому при отсутствии у пациента HLA-идентичного родственного донора необходим поиск неродственного донора, совместимого по HLA-системе [2, 3].

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 июля 2022 г. № 519н, минимальным требованием для типирования неродственного донора является исследование генов *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1* в высоком разрешении. При этом для снижения риска тяжелых осложнений после трансплантации от неродственного донора по решению консилиума врачей-специалистов

может выполнятся HLA-типирование пациента и неродственного донора по дополнительным локусам (*HLA-DRB3/4/5*, *-DQA1, -DPB1* и др.) и в более высоком (аллельном) уровне разрешения [4]. HLA-типирование на уровне 4-го поля, т.е. в аллельном разрешении, позволяет определить конкретную аллель *HLA*-гена с нуклеотидными заменами не только в кодирующих, но и в некодирующих регионах гена *HLA* [5]. На сегодняшний день имеются исследования, в которых предпринимались попытки установить клиническую значимость совместимости по генам *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1* в аллельном разрешении [6, 7].

Влияние остальных генов *HLA* (*HLA-DRB3/4/5*, *-DQA1, -DPB1* и др.) на возникновение осложнений неоднозначно, особенно актуально изучение совместимости по локусу *HLA-DPB1.* Слабое неравновесное сцепление локуса *HLA-DPB1* с другими генами HLA-системы приводит к тому, что до 80 % неродственных алло-ТГСК проводится при несовместимости по данному локусу [8–10]. Все аллели локуса *HLA-DPB1* подразделяются на аллели со слабой, средней и сильной иммуногенностью. В зависимости от принадлежности аллелей *HLA-DPB1* к одной и той же или разным группам различают пермиссивные (допустимые) и непермиссивные (недопустимые) несовпадения у пар донор–реципиент [11, 12].

Цель исследования – оценить влияние совместимости по пяти HLA-локусам в аллельном разрешении и несоответствий по локусу *HLA-DPB1* пар донор–реципиент на исход аллогенной неродственной ТГСК.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России (КНИИГиПК) (протокол № 9/н от

Условия проведения алло-ТГСК для реципиентов клиники КНИИГиПК

Conditions for allogeneic HSCT for recipients of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

Количество пар донор–реципиент, *n*	38	
Медиана возраста доноров	34 года	
Медиана возраста реципиентов	42 года	
Возраст реципиента более 50 лет, *n* (%)	10 (26,3)	
Режим кондиционирования, *n* (%)	Миелоаблативный	4 (10,5)
	Редуцированной интенсивности	16 (42,1)
	Немиелоаблативный	18 (47,4)
Профилактика РТПХ, *n* (%)	Такролимус + микофенолата мофетил + циклофосфан	17 (44,7)
	Такролимус + микофенолата мофетил	13 (34,2)
	Такролимус + метотрексат	7 (18,4)
	Циклофосфан	1 (2,6)
Профилактика РТПХ, *n* (%)	Такролимус + микофенолата мофетил + циклофосфан	17 (44,7)
	Такролимус + микофенолата мофетил	13 (34,2)
	Такролимус + метотрексат	7 (18,4)
	Циклофосфан	1 (2,6)
АВ0-несовместимость в парах донор–реципиент, *n* (%)	Большая	12 (31,6)
	Малая	11 (28,9)
	Смешанная	2 (5,3)
	Совместимость	13 (34,2)
Совместимость по полу в парах донор–реципиент, *n* (%)	Мужчина-реципиент / женщина-донор	3 (7,9)
	Женщина-реципиент / мужчина-донор	17 (44,7)
	Совместимы по полу	18 (47,4)
Источник трансплантата, *n* (%)	Гемопоэтические стволовые клетки	36 (94,7)
	Костный мозг	2 (5,3)

Примечание. РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».

19.05.2025).

В исследование включено 38 реципиентов клиники КНИИГиПК, которым проведена алло-ТГСК в период с марта 2016 г. по апрель 2024 г. Из них 36,8 % (n = 14) – мужчины, 63,2 % (n = 24) – женщины. Возраст пациентов к окончанию исследования составлял от 11 до 64 доноров – от 21 до 47 лет (таблица). Распределение пациентов в зависимости от диагноза основного заболевания следующее: острый миелоидный лейкоз – 52,6 % (n = 20); острый лимфобластный лейкоз – 13,2 % (n = 5), рефрактерная анемия с избытком бластов – 10,5 % (n = 4), хронический миелоидный лейкоз – 5,3 % (n = 2), хронический лимфоцитарный лейкоз – 5,3 % (n = 2), хронический миеломоноцитарный лейкоз – 2,6 % (n = 1), неходжкинская лимфома – 2,6 % (n = 1), первичный миелофиброз – 2,6 % (n = 1), лимфома Ходжкина – 2,6 % (n = 1), идиопатическая апластическая анемия – 2,6 % (n = 1). Условия проведения алло-ТГСК представлены в таблице.

Препараты ДНК для проведения HLA-типирования получали из образцов цельной крови (антикоагулянт – ЭДТА) методом сепарации на магнитных частицах с использованием набора реагентов MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche, Швейцария) или методом колоночной фильтрации с помощью наборов реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, ФРГ) и автоматической станции выделения препаратов нуклеиновых кислот и белков QIAcube (QIAGEN). Концентрацию и показатель чистоты выделенных препаратов ДНК определяли на спектрофотометре Infinite 200 (TECAN, Швейцария).

Изначально HLA-типирование пар донор–реципиент по локусам *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1* в высоком разрешении проводили по технологии SBT с использованием набора реагентов PROTRANS S4, S3 (Protrans, ФРГ) (первичное типирование) и технологии NGS с помощью наборов реагентов VariFind™ HLA Solution (ООО «ПАР-СЕК ЛАБ», Россия) (подтверждающее типирование). Ретроспективно типирование пар донор–реципиент выполнено по локусам *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1, -DPB1* в аллельном разрешении с использованием наборов реагентов AllType NGS II Loci Amplification Kit (One Lambda, США) и NGSgo-MX11-3 (GenDX, Нидерланды).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения StatTech 4.8.3 (ООО «Статтех», Россия). Оценка функции выживаемости проведена по методу Каплана – Мейера. Различия кривых общей выживаемости оценены с помощью теста отношения правдоподобия. В качестве количественной меры эффекта при оценке влияния несоответствий по *HLA-DPB1* на развитие острой (оРТПХ) и хронической РТПХ (хрРТПХ) рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ), прогностическая модель разработана методом бинарной логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для классификации вида *HLA-DPB1* несоответствия применяли калькулятор DPB1 T-cell Epitope (TCE) Algorithm v2.0 [11].

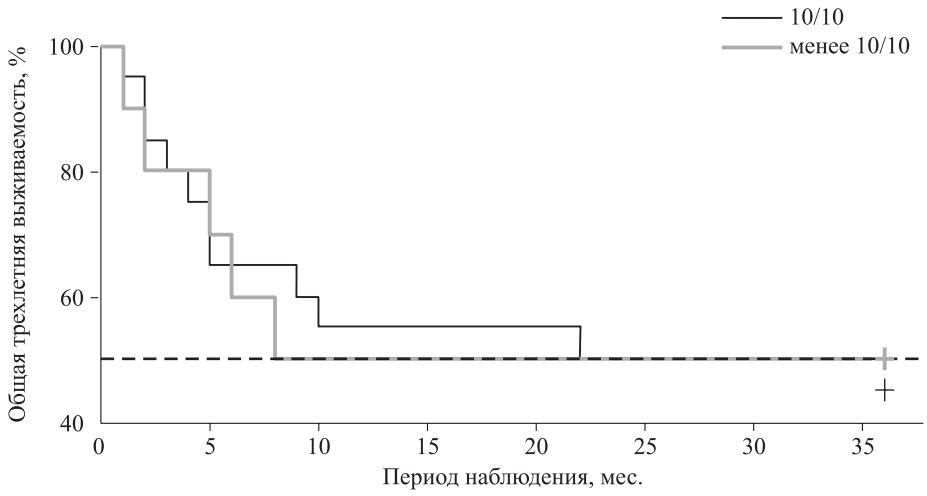
Результаты и их обсуждение

Подбор пар реципиент–донор перед алло-ТГСК выполняли по пяти HLA-локусам (*HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1*) в высоком разрешении, все 38 пар были совместимы 10/10. После ретроспективного типирования в аллельном разрешении 11 пар (28,9 %) оказались совместимы менее 10/10: 8 (72,7 %) пар со степенью совместимости 9/10 и 3 (27,3 %) пары – 8/10. Из них по локусу *HLA-DRB1* несовместимы 5 (45,4 %) пар, по *HLA-C* – 1 (9,1 %), *HLA-B* – 1 (9,1 %), *HLA-DQB1* – 1 (9,1 %), *HLA-B* и *HLA-DRB1* – 2 (18,2 %), *HLA-C* и *HLA-DRB1* – 1 (9,1 %) пара.

Кривые общей трехлетней выживаемости для пациентов, совместимых с донором 10/10 и менее 10/10 в аллельном разрешении, представлены на рис. 1. Общая выживаемость определена как период в месяцах между датой алло-ТГСК и летального исхода от любой причины. В группу для определения общей трехлетней выживаемости вошли реципиенты, период наблюдения которых составил не менее трех лет (n = 30). При сравнении кривых общей трехлетней выживаемости статистически значимых различий не выявлено (p = 0,912).

Инфекции являются частым осложнением после алло-ТГСК и связаны с высоким риском летальных исходов [13]. Смертность от инфекционных осложнений в исследуемой когорте (n = 16) соответствует 50,0 % (n = 8). Кроме инфекционных осложнений, причинами летального исхода после алло-ТГСК являлись рецидив (18,8 %, n = 3) и РТПХ (31,2 %, n = 5). При анализе причин летального исхода реципиентов (n = 16) выявлено, что 45,4 % (n = 5) из группы совместимости 10/10 умерли от инфекционных осложнений, 27,3 % (n = 3) – от рецидива и 27,3 % (n = 3) от РТПХ, из группы совместимости менее 10/10 – соответственно 60,0 % (n = 3), 0 и 40,0 % (n = 2).

В настоящее время имеются данные, согласно которым существенное влияние на риск возникновения инфекций оказывает алло-ТГСК от частично совместимого донора в высоком раз-



10/10							
Наблюдений 20	13	11	11	11	10	10	10
Цензурировано 0	0	0	0	0	0	0	0
Событий 0	7	9	9	9	10	10	10
менее 10/10	7	5	5	5	5	5	5
Наблюдений 10	0	0	0	0	0	0	0
Цензурировано 0	3	5	5	5	5	5	5
Событий 0							

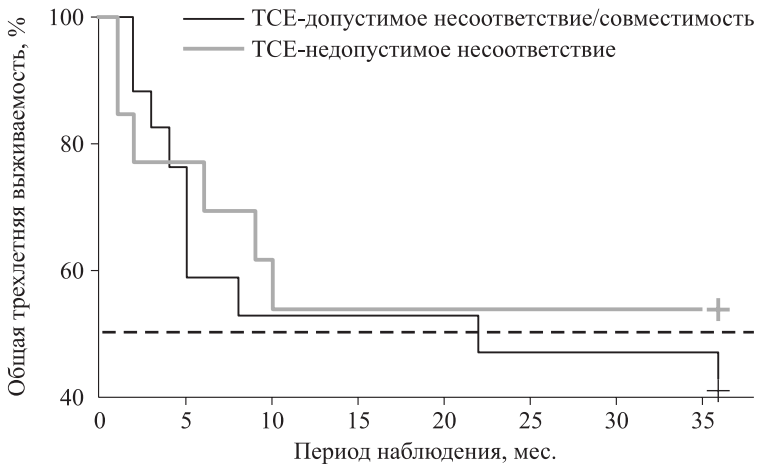
Рис. 1. *Кривые общей трехлетней выживаемости в зависимости от совместимости в аллельном разрешении по пяти локусам*

Fig. 1. *Overall three-year survival curves depending on compatibility at allelic resolution for five loci*

решении [13]. J. Chang et al. доказали, что показатели смертности от инфекций сопряжены с гапло-ТГСК [14]. Однако не имеется никакой информации о причинах смерти реципиентов, совместимых с донором менее 10/10 в аллельном разрешении. Это может приводить к расхождению данных у исследователей при оценке общей выживаемости в больших выборках пар донор–реципиент.

Одним из важных направлений является изучение влияния совместимости по локусу *HLA-DPB1* на исход алло-ТГСК. Так, согласно руководству от Национальной программы донорства костного мозга (National Marrow Donor Program, NMDP) и Центра международных исследований в области трансплантации гемопоэтических клеток стволовых клеток крови и костного мозга (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, CIBMTR), типирование должно проводиться не только по генам *HLA-A*, *- B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*, но и по гену *HLA-DPB1* [15]. Установлено, что TCE-недопустимое несоответствие в паре донор–реципиент может оказывать влияние на исход алло-ТГСК. По данным K. Fleischhauer et al., непермиссивные несоответствия ассоциированы с повышением риска общей смертности в течение пяти лет с и тяжелой оРТПХ [16]. Однако эти данные не согласуются с результатами некоторых исследований [10, 17].

Полученные результаты типирования по *HLA-DPB1* у 38 пар донор–реципиент позволили классифицировать несовпадения *HLA-DPB1* с помощью TCE-алгоритма. Подсчет общей трехлетней выживаемости в зависимости от TCE-несоответствия осуществляли для 30 пар донор–реципиент. Из них 13,3 % (n = 4) совместимы, 43,3 % (n = 13) имеют TCE-допустимое несоответствие и 43,3 % (n = 13) – TCE-недопустимое соответствие. Поскольку TCE-допустимое несоответствие не оказывает негативного влияния на исход алло-ТГСК, совместимые пары по *HLA-DPB1* и пары, имеющие допустимое несоответствие, объединены в одну группу. Вторая группа состоит из пар донор–реципиент с TCE-недопустимым несоответствием. В результате сравнения кривых выживаемости, представленных на рис. 2, статистически значимых различий не выявлено (p = 0,589). Однако при анализе показано, что медиана срока выживаемости в группе с TCE-недопустимым несоответствием не была достигнута, тогда как в группе с TCE-допустимым несоответствием или совместимостью медиана срока выживаемости составила 22 месяца. Полученный результат может быть обусловлен неболь-



ТСЕ-допустимо несоответствие/совместимость							
Наблюдений 17	10	9	9	9	8	8	8
Цензурировано 0	0	0	0	0	0	0	0
Событий 0	7	8	8	8	9	9	9
ТСЕ-недопустимое несоответствие	10	5	7	7	7	7	7
Наблюдений 13	0	0	0	0	0	0	0
Цензурировано 0	3	5	6	6	6	6	6
Событий 0							

Рис. 2. *Кривые общей трехлетней выживаемости в зависимости от ТСЕ-несоответствия*

Fig. 2. *Overall three-year survival curves depending on TCE mismatch*

шим процентом смертности от РТПХ (31,2 %, $n = 5$) в сравнении с частотой летальных исходов от других причин.

Поскольку из 38 реципиентов у 20 (52,6 %) выявлена оРТПХ 2–4-й степени, наличие которой не связано с непермиссивными несоответствиями (ОШ 3,178; 95 % ДИ 0,819 – 12,337), нами проведен анализ в отношении хрРТП, показавший следующее: при ТСЕ-допустимом несоответствии/совместимости она развилась в 42,9 % случаев, при ТСЕ-недопустимом несоответствии – в 83,33 % (рис. 3). Зависимость развития хрРТПХ от ТСЕ-несоответствия проанализирована у 26 пациентов. Из них у 61,53 % ($n = 16$) развилась хрРТПХ в течение периода наблюдения. Непермиссивные несоответствия имели 46,2 % ($n = 12$), пермиссивные – 53,8 % ($n = 14$). Начальной точкой наблюдения является 100 дней после алло-ТГСК, конечная точка определена для каждого выжившего пациента, исходя из срока его наблюдения (максимальная конечная точка достигла трех лет). В анализ включены умершие пациенты, у которых наблюдалась хрРТПХ (15,4 %, $n = 4$). В ходе исследования установлено, что шансы развития хрРТПХ у реципиентов в группе пар с ТСЕ-недопустимым несоответствием были выше в 6,7 раза по сравнению с реципиентами, для которых донор не совместим с ТСЕ-допустимым несоответствием либо совместим ($p = 0,045$; 95 % ДИ 1,047–42,431).

Вероятность развития хрРТПХ у пациентов в зависимости от классификации сочетаний аллелей по *HLA-DPB1* оценена с помощью построения прогностической модели методом бинарной логистической регрессии. Модель, в которой за предиктор развития хрРТПХ принято ТСЕ-недопустимое несоответствие, имеет статистически значимые различия по сравнению с моделью без данного предиктора ($p = 0,030$). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\ \%,$$

$$z = -0,288 + 1,897X_{\text{ТСЕ-недоп. несоот.}},$$

где P – оценка вероятности развития хрРТПХ; z – значение логистической функции, $X_{\text{ТСЕ-недоп. несоот.}}$ – ТСЕ-несоответствие (0 – ТСЕ-допустимое несоответствие/совместимость, 1 – ТСЕ-недопустимое несоответствие). При оценке производительности регрессионной модели в результате ROC-анализа получена кривая, площадь под которой составила 0,713 (95 % ДИ 0,513–0,912) (рис. 4, а). При значении вероятности $p = 0,833$, с учетом индекса Юдена, чувствительность модели составила 62,5 %, специфичность – 80,0 % (рис. 4, б). Таким образом, непермиссивное несоответствие в парах донор–реципиент – один из возможных предикторов развития хрРТПХ у пациентов. По данным M.E. Flowers et al., к другим факторам риска ее возникновения, помимо различий по системе HLA, относятся предшествующая оРТПХ,

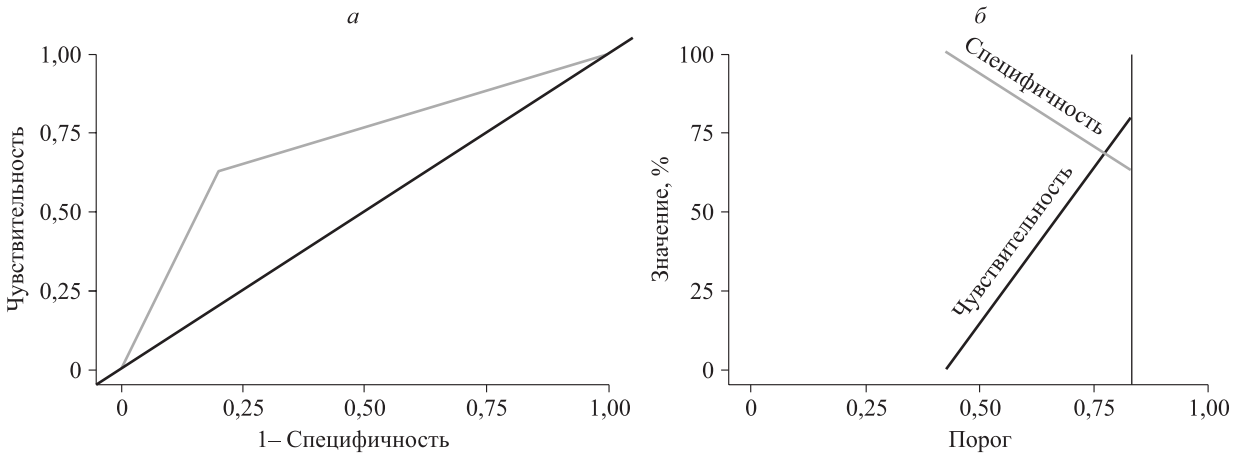


Рис. 3. *ROC-кривая, отражающая производительность модели (а) и значение вероятности развития хрРТПХ в парах донор–реципиент с непермиссивным несоответствием по локусу HLA-DPB1 при максимальном значении индекса Юдена (б)*

Fig. 3. *ROC curve reflecting the performance of the model (a) and probability value of developing cGVHD in donor-recipient pairs with non-permissive mismatch at the HLA-DPB1 locus at the maximum value of the Youden index (б)*

интенсивность режима кондиционирования, возраст донора и реципиента, трансплантация периферических стволовых клеток, алло-ТГСК от неродственных доноров, а также от доноров женского пола, если реципиент мужского пола [18].

Заключение

При сравнении общей трехлетней выживаемости для реципиентов, которым выполнена алло-ТГСК от полностью совместимых доноров по пяти локусам в аллельном разрешении и частично совместимых (менее 10/10), статистически значимых различий не выявлено (p = 0,912). Несовпадение донора и реципиента по *HLA-DPB1* в соответствии с классификацией не оказало статистически значимого влияния на общую трехлетнюю выживаемость (p = 0,589). Однако непермиссивное несоответствие по *HLA-DPB1* в парах донор–реципиент является одним из предикторов развития хрРТПХ у реципиентов. По значению площади под ROC-кривой (AUC) полученная прогностическая модель имеет хорошую дискриминационную способность (AUC = 0,713; 95 % ДИ 0,513–0,912). В связи с тем, что ТСЕ-недопустимое несоответствие в парах донор–реципиент является одним из возможных предикторов развития хрРТПХ у пациентов, рекомендуется подбор доноров, совместимых по *HLA-DPB1* или несовместимых по ТСЕ-допустимому несоответствию.

Дальнейшие исследования целесообразно направить на изучение частот причин летального исхода пациентов при разной степени совместимости в парах с последующим расчетом бессобытийной выживаемости.

Список литературы / References

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R., Dufour C., Kröger N., Kuball J., Lankester A., … European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1139–1148. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1

2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л., Паина О.В., Боровкова А.С., Кузьмич Е.В., Быкова Т.А., Деев Р.В., Исаев А.А. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Рос. ж. дет. гематол. и онкол.* 2016;3(3):30–36. doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182

Afanas'ev B.V., Zubarovskaja L.S., Aljanskij A.L., Paina O.V., Borovkova A.S., Kuzmich E.V., Bykova T.A., Deev R.V., Isaev A.A. Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016;3(3):30–36. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-HDI-2182

3. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика, 2012. 1056 с.

Savchenko V.G. Software treatment of blood system diseases. Moskow: Praktika, 2012. 1056 p. [In Russian].

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 519-н от 29.07.2022 г. «Об утверждении Порядка проведения медицинского обследования донора, давшего письменное информированное добровольное согласие на изъятие своих органов и (или) тканей для трансплантации». Режим доступа: clck.ru/3PtqNa

Order of the Ministry of Health of Russian Federation № 519-n of 29.07.2022 g. «On approval of the Procedure for conducting a medical examination of a donor who has given written informed voluntary consent to the removal of his organs and (or) tissues for transplantation». [In Russian]. Available at: clck.ru/3PtqNa

5. Marsh S.G., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Fernández-Viña M., Geraghty D.E., Holdsworth R., Hurley C.K., … Trowsdale J. Nomenclature for factors of the HLA system 2010. *Tissue Antigens*. 2010;75(4):291–455. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x

6. Mayor N.P., Wang T., Lee S.J., Kuxhausen M., Vierra-Green C., Barker D.J., Auletta J., Bhatt V.R., Gadalla S.M., Gragert L., … Marsh S.G.E. Impact of previously unrecognized HLA mismatches using ultra-high resolution typing in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol*. 2021;39(21):2397–2409. doi: 10.1200/JCO.20.03643

7. Mayor N.P., Hayhurst J.D., Turner T.R., Szydlo R.M., Shaw B.E., Bultitude W.P., Sayno J.R., Tavarozzi F., Latham K., Anthias C., … Marsh S.G.E. Recipients receiving better HLA-matched hematopoietic cell transplantation grafts, uncovered by a novel HLA typing method, have superior survival: a retrospective study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25(3):443–450. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.768

8. Zou J., Kongtim P., Oran B., Kosmoliaptsis V., Carmazzi Y., Ma J., Li L., Rondon G., Srour S., Copley H.C., … Cao K. Refined HLA-DPB1 mismatch with molecular algorithms predicts outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2022;107(4):844–856. doi: 10.3324/haematol.2021.278993

9. Pidala J., Lee S.J., Ahn K.W., Spellman S., Wang H.L., Aljurf M., Askar M., Dehn J., Fernandez-Viña M., Gratwohl A., … Anasetti C. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124(16):2596–2606. doi: 10.1182/blood-2014-05-576041

10. Gagne K., Loiseau P., Dubois V., Dufossé́x F., Perrier P., Dormoy A., Jollet I., Renac V., Masson D., Picard C., … Cesbron A. Is there any impact of HLA-DPB1 disparity in 10/10 HLA-matched unrelated hematopoietic SCT? Results of a French multicentric retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(2):232–236. doi: 10.1038/bmt.2014.253

11. DPB1 T-Cell Epitope Algorithm v2.0. [Electronic resource]. Available at: http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/ dpb.html.

12. Fleischhauer K., Ahn K.W., Wang H.L., Zito L., Crivello P., Müller C., Verneris M., Shaw B.E., Pidala J., Oudshorn M., Lee S.J., Spellman S.R. Directionality of non-permissive HLA-DPB1 T-cell epitope group mismatches does not improve clinical risk stratification in 8/8 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(9):1280–1287. doi: 10.1038/bmt.2017.96

13. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематол. и трансфузиол*. 2022;67(1):90–107. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107

Akhmedov M., Kliasova G., Parovichnikova E.N. Infectious complications and their contributing risk factors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology.* 2022;67(1):90–107. [In Russian]. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107

14. Chang J., Hsiao M., Blodget E., Akhtari M. Increased risk of 100-day and 1-year infection-related mortality and complications in haploidentical stem cell transplantation. *J. Blood Med*. 2019;10:135–143. doi: 10.2147/JBM.S201073

15. Dehn J., Spellman S., Hurley C.K., Shaw B.E., Barker J.N., Burns L.J., Confer D.L., Eapen M., Fernandez-Vina M., Hartzman R., … Pidala J. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood*. 2019;134(12):924–934. doi: 10.1182/blood.2019001212

16. Fleischhauer K., Shaw B.E., Gooley T., Malkki M., Bardy P., Bignon J.D., Dubois V., Horowitz M.M., Madrigal J.A., Morishima Y., … International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):366–374. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70004-9

17. Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Кузьминова Е.П., Абдраимова А.П., Леонов Е.А., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н. Оптимальное мультилокусное HLA-типирование у потенциальных доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Клин. онкогематол*. 2023;16(4):399–406. doi:10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406

Khamaganova E.G., Khizhinskij S.P., Kuz'minova E.P., Abdraimova A.P., Leonov E.A., Gaponova T.V., Parovichnikova E.N. Optimal multilocus HLA typing in potential allogeneic hematopoietic stem cell donors. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical*

Oncohematology. 2023;16(4):399–406. [In Russian]. doi:10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406

18. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.P., Petersdorf E.W., Pereira S.E., Nash R.A., Mielcarek M., Fero M.L., … Martin P.J. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 2011;117(11):3214–3219. doi: 10.1182/blood-2010-08-302109

Сведения об авторах:

Дудина Юлия Игоревна, ORCID: 0009-0008-3107-5634, e-mail: dudina@niigpk.ru
Логинова Мария Александровна, д.б.н., проф., ORCID 0000-0001-7088-3986, e-mail: loginova@niigpk.ru
Смирнова Дарья Николаевна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: smirnovad@niigpk.ru
Махова Ольга Александровна, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: mahova@niigpk.ru
Обухов Иван Павлович, ORCID: 0000-0001-8782-6419, e-mail: van-obukhov@yandex.ru
Морозова Надежда Александровна, ORCID: 0009-0009-4827-3888, e-mail: morozovana@niigpk.ru
Онучина Наталья Викторовна, к.б.н., ORCID: 0009-0001-1621-1609, e-mail: onuchinanv@niigpk.ru
Минаева Наталья Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8479-3217, e-mail: minaeva@niigpk.ru
Зорина Наталья Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1948-209X, e-mail: zorina@niigpk.ru
Лагунова Мария Владимировна, ORCID: 0009-0006-3097-5230, e-mail: lagunovamv@niigpk.ru
Хоробрых Марина Николаевна, ORCID: 0000-0003-4836-210X, e-mail: horobryh@niigpk.ru
Парамонов Игорь Владимирович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Information about the authors:

Julia I. Dudina, ORCID: 0009-0008-3107-5634, e-mail: dudina@niigpk.ru
Maria A. Loginova, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7088-3986, e-mail: loginova@niigpk.ru
Darya N. Smirnova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0090-1891, e-mail: smirnovad@niigpk.ru
Olga A. Makhova, ORCID: 0000-0001-6427-7875, e-mail: mahova@niigpk.ru
Ivan P. Obukhov, ORCID: 0000-0001-8782-6419, e-mail: van-obukhov@yandex.ru
Nadezhda A. Morozova, ORCID: 0009-0009-4827-3888, e-mail: morozovana@niigpk.ru
Natalia V. Onuchina, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0001-1621-1609, e-mail: onuchinanv@niigpk.ru
Natalia V. Minaeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8479-3217, e-mail: minaeva@niigpk.ru
Natalia A. Zorina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1948-209X, e-mail: zorina@niigpk.ru
Maria V. Lagunova, ORCID: 0009-0006-3097-5230, e-mail: lagunovamv@niigpk.ru
Marina N. Khorobrykh, ORCID: 0000-0003-4836-210X, e-mail: horobryh@niigpk.ru
Igor V. Paramonov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7205-912X, e-mail: iparamon@gmail.com

Поступила в редакцию 20.06.2025
После доработки 21.09.2025
Принята к публикации 28.10.2025

Received 20.06.2025
Revision received 21.09.2025
Accepted 28.10.2025

УДК 577.12.96 DOI: 10.18699/SSMJ20250617
Оригинальное исследование / Research article

Превращается ли глицин в треонин при некетотической гиперглицинемии?

А.В. Малиновский

СКТБ «Биофизприбор» — Санкт-Петербургский филиал АО «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА России
197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабировская, 37

Резюме

В 40-е годы XX в. Роуз установил, какие аминокислоты являются незаменимыми, т.е. не синтезируются в организме человека и животных при их отсутствии в пище. И хотя треонин относится к незаменимым аминокислотам, еще в 80-е годы минувшего века выходило немало публикаций со схемами взаимопревращения треонина и глицина, катализируемого треонинальдолазой, что противоречит незаменимости треонина. В частности, увеличение содержания треонина в тканях людей, больных некетотической гиперглицинемией, объяснялось его синтезом из глицина под действием треонинальдолазы. Причем некоторые авторы приписывали серингидроксиметилтрансферазе, катализирующей взаимопревращение двух заменимых аминокислот, серина и глицина, идентичность треонинальдолазе. Это послужило установившемуся мнению, что треонин распадается под действием серингидроксиметилтрансферазы. Позже было установлено, что треонинальдолаза, столь активная у бактерий, отсутствует в тканях животных, и что серингидроксиметилтрансфераза млекопитающих на треонин не действует, следовательно, у млекопитающих невозможно альдольное расщепление треонина, не говоря о его обратимости. Казалось бы, после этого не должно быть сомнений в невозможности синтеза треонина в животном организме, ибо оба фермента, катализирующие его распад (треониндегидратаза и треониндегидрогеназа) расщепляют треонин необратимо, что было известно с момента открытия этих ферментов. Однако совсем недавно появились статьи, где превращение глицина в треонин у человека и млекопитающих приписывается треониндегидрогеназе, которая у людей вообще отсутствует. В данной статье на биохимическом уровне показана невозможность превращения глицина в треонин у человека и млекопитающих, что согласуется с фактом, что треонин – незаменимая аминокислота.

Ключевые слова: треонин, глицин, серин, треонинальдолаза, треониндегидрогеназа, незаменимость.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Малиновский А.В., e-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru
Для цитирования. Малиновский А.В. Превращается ли глицин в треонин при некетотической гиперглицинемии? *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):184–190. doi: 10.18699/SSMJ20250617

Can glycine be transformed into threonine at nonketonic hyperglycinemia?

A.V. Malinovsky

Special Design Technological Bureau «Biofizpribor», St. Petersburg branch of the Federal State Unitary Enterprise «Experimental-production workshops» of FBMA of Russia
197183, Saint-Petersburg, Sabirovskaya st., 37

Abstract

In the forties of the XX century, it was stated by Rose what amino acids are essential that is they are not synthesized in the organism of man and animals if they cannot be found in food. Though threonine is considered an essential amino acid, nevertheless as far back as the eighties of the last century many papers and theses which described ways of mutual transformation of threonine and glycine, catalyzed by threonine aldolase, were published, which by definition contradicts the essentiality of threonine. In particular, an increase in threonine content in the tissues of human beings who

were diagnosed with nonketotic hyperglycinemia was explained by its synthesis from glycine under the influence of threoninealdolase. Some authors even ascribed to serine hydroxymethyltransferase, an enzyme which catalyzes mutual transformation of two non-essential amino acids, serine and glycine, the identity to threonine aldolase. That was the reason why the view that threonine disintegrates under the action of serine hydroxymethyltransferase appeared. Later it was determined that threoninealdolase which is very active in bacteria is not present in animals' tissues and that serine hydroxymethyltransferase does not affect threonine in mammals; thus in mammals the aldol cleavage of threonine is impossible, to say nothing about its reversibility. After that it seems there must not be any doubt that the synthesis of threonine in animals is impossible as both enzymes which catalyze disintegration of threonine (threonine dehydratase and threonine dehydrogenase) split threonine irreversibly; the fact has been known since the discovery of the enzymes. However, recently some papers in which transformation of glycine into threonine in human beings and mammals is ascribed to threonine dehydrogenase have appeared. It should be noted that threonine dehydrogenase in humans is absent. In the present paper impossibility of transformation of glycine into threonine in human beings and mammals is stated on the biochemical level which agrees with the fact that threonine is an essential amino acid.

Key words: threonine, glycine, serine, threonine aldolase, threonine dehydrogenase, essentiality.

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

Correspondence author. Malinovsky A.V., e-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru

Citation. Malinovsky A.V. Can glycine be transformed into threonine at nonketonic hyperglycinemia? S*ibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):184–190. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250617

Введение

Аминокислоты, входящие в состав белков пищи, делятся на незаменимые и заменимые. Первые не синтезируются в организме и должны обязательно присутствовать в рационе. Вторые же синтезируются в организме в норме, поэтому их присутствие в рационе необязательно. К 40-м годам XX в. Роуз установил, что для всех исследованных видов животных незаменимыми является восемь аминокислот: лейцин, валин, изолейцин, лизин, треонин, триптофан, метионин и фенилаланин [1], и в настоящее время нет никаких оснований пересматривать данный ряд; отсутствие любой из этих аминокислот приводит к отрицательному азотистому балансу.

В организме млекопитающих широко распространено взаимопревращение двух заменимых аминокислот – серина и глицина, катализируемое серингидроксиметилтрансферазой. Однако еще в 80-е годы XX в. выходило немало публикаций со схемами взаимопревращения треонина и глицина, что само по себе противоречит незаменимости треонина. Ферментом, катализирующим это взаимопревращение, объявлялась треонинальдолаза. А поскольку реакция взаимопревращения треонина и глицина аналогична реакции взаимопревращения серина и глицина (альдольное расщепление – альдольный синтез), появились публикации, доказывающие, что треонинальдолаза есть не что иное, как серингидроксиметилтрансфераза [2]. Так, увеличение содержания треонина в тканях людей, больных некетотической гиперглицинемией (см. ниже), в работах [3, 4] объясняется его синтезом из глицина под действием серингидроксиметилтрансферазы. Авторы сообщают, что распад треонина у человека осуществляется тремя путями: а) под действием серингидроксиметилтрансферазы (она же треонинальдолаза); б) под действием треониндегидратазы; в) под действием треониндегидрогеназы. Но затем было установлено, что треонинальдолаза, столь активная у бактерий, отсутствует в тканях животных [5, 6], а также что серингидроксиметилтрансфераза у млекопитающих на треонин не действует, следовательно, у них невозможно само альдольное расщепление треонина, не говоря об обратимости этого расщепления [7]. Казалось бы, все это должно поставить точку в вопросе о незаменимости треонина.

Работа [8] посвящена содержанию в спинномозговой жидкости (СМЖ) глицина, серина и треонина при некетотической гиперглицинемии – редком наследственном заболевании ЦНС, вызываемым сниженной активностью митохондриального глицинрасщепляющего мультиферментного комплекса (ГМК). Причиной болезни выступают мутации генов, кодирующих белковые компоненты: белки P и T, кодируемые соответственно генами *GLDC* и *AMT*. Патология проявляется эпилептическими приступами, гипотонусом мышц, эпизодами апноэ и летаргии. Со временем проявляются грубые нарушения интеллекта и психомоторного развития. ГМК расщепляет глицин до CO_2 и NH_3 с образованием N^5,N^{10}-метилентетрагидрофолиевой кислоты (N^5,N^{10}-метиленТГФК). Снижение активности ГМК приводит к накопле-

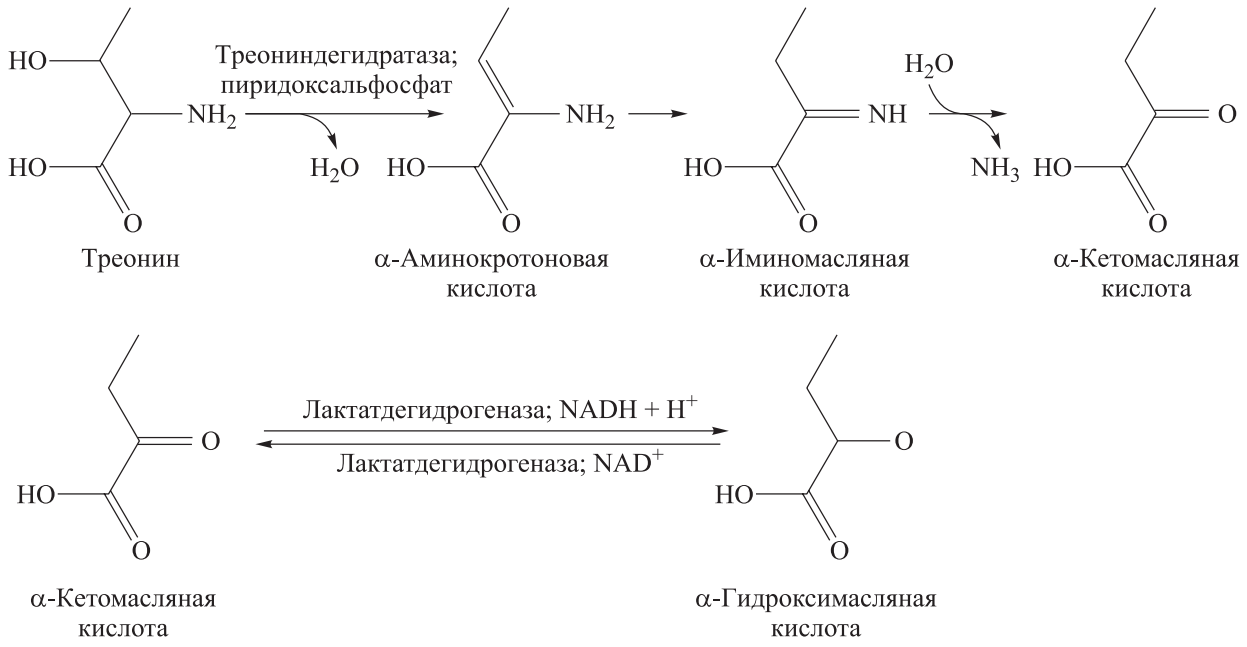


***Рис. 1**. Схема необратимого распада треонина с дальнейшим восстановлением α-кетомасляной кислоты*
***Fig. 1.** The scheme of irreversible disintegration of threonine with the further restoration of oxobutyric acid*

нию глицина в плазме крови и тканях, включая ткань мозга, что приводит к глициновой энцефалопатии разной степени тяжести. При этом особенно повышается уровень глицина в СМЖ. Описание физиологической активности глицина в норме и патогенной – при избытке – для ЦНС выходит за рамки данной статьи. В работе [8] также отмечается повышение концентрации треонина и понижение уровня серина в СМЖ больных некетотической гиперглицинемией. Для моделирования этого заболевания используются мыши. Авторы справедливо замечают, что, в отличие от других животных, у людей биохимическая связь между треонином и глицином не функционирует, а также что у человека отсутствует активная у бактерий треонинальдолаза, превращающая треонин в глицин непосредственно [5–7] (у животных она также отсутствует. – *А.М.*). Если у людей треонидегидрогеназа не функционирует (что истина [9]), то у мышей треониндегидрогеназа может восстанавливать в треонин α-аминоацетоуксусную кислоту, которая образуется из глицина под действием аминоацетонсинтетазы. Это надо понимать таким образом, что для человека треонин – незаменимая аминокислота, а для мыши – заменимая, хотя нигде прямо об этом не заявляют. Однако, как выше указывалось, еще в 40-е годы Роуз установил, что треонин является незаменимой аминокислотой для всех млекопитающих, и ее отсутствие в пище приводит к отрицательному азотистому балансу.

Вышедшая в 2015 г. работа [10] не о гиперглицинемии, но на нее ошибочно ссылаются в статье [8], ибо в первой написано, что аминоацетонсинтетаза является частью пути взаимопревращения треонина и глицина в митохондриях человека. Выходит, в [10] считают, что для человека треонин – заменимая аминокислота? В то же время ссылка в работе [8] на работу [9] вполне правомерна, ибо в последней подчеркивается отсутствие у человека треониндегидрогеназы.

Цель исследования – показать на биохимическом уровне невозможность превращения глицина в треонин у человека и млекопитающих.

Превращение треонина у млекопитающих

В 50-е годы XX в. предполагалось, что катаболизм треонина у млекопитающих происходит только в цитозоле и требует обязательного присутствия пиридоксальфосфата; зависимыми от него ферментами цитозоля считались треонинальдолаза и треониндегидратаза. И только в 80-е годы XX в. было установлено, что ферменты цитозоля треониндегидратаза (кофермент пиридоксальфосфат) и лактатдегидрогеназа (кофермент NADH) ответственны за кажущуюся ферментную активность «треонинальдолазы». У всех аминокислот в организме животных внутримолекулярное дезаминирование происходит необратимо, не составляет исключения и треонин [5] (рис. 1).

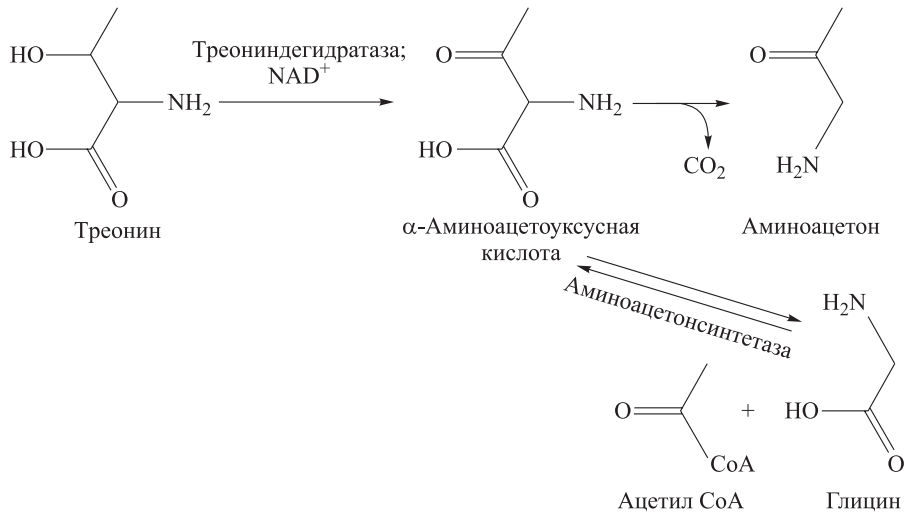


Рис. 2. *Схема окисления треонина в митохондриях*
Fig. 2*. The scheme of threonine oxidation of in mitochondrias*

В 1974 г. А.А. Покровский, изучая адаптивный характер активации ферментных механизмов глюконеогенеза на примерах превращения аминокислот, показал, что на фоне безуглеводных диет, содержащих повышенные количества белка, наиболее важными источникам углерода для синтеза глюкозы и гликогена являются серин, треонин, аланин, аспарагиновая кислота и орнитин. Специфически важным звеном включения каждой из них в биосинтез глюкозы является трансформация в пировиноградную или щавелевоуксусную кислоту. Естественно, что включение этих аминокислот в процесс глюконеогенеза сопровождается адаптивной активацией ферментных систем, катализирующих первые реакции их превращения. К числу этих ферментов А.А. Покровский относил сериндегидратазу, считая, что ее с полным правом можно называть серин-треонин-дегидратазой, так как она катализирует отщепление атомов водорода и от треонина [11]. Значительно позже установлена идентичность апоферментов треониндегидратазы и сериндегидратазы [12], что в сочетании с идентичностью кофермента пиридоксальфосфата говорит о том, что это один и тот же энзим [13, 14].

Позже был открыт путь митохондриального катаболизма треонина [5]. Его начальной стадией является необратимое окисление треонина в α-аминоацетоуксусную кислоту, которая затем либо самопроизвольно декарбоксилируется в аминоацетон подобно тому, как ацетоуксусная кислота самопроизвольно декарбоксилируется в ацетон [15], либо обратимо расщепляется аминоацетонсинтетазой на глицин и ацетилкофермент А (ацетилCoA) [16] (рис. 2). Коферментом треониндегидрогеназы является NADH. Аминоацетон затем поступает в аминоацетоновый цикл, где окисляется до CO_2 и NH_3 [17].

Итак, у млекопитающих существуют два пути распада углеродного скелета треонина: в цитозоле под действием треониндегидратазы и в митохондриях под действием треонинндегидрогеназы. Необратимость обоих путей демонстрирует незаменимость треонина.

Особенности превращения треонина у человека

В [9] отмечается, что человеческий ген, кодирующий треониндегидрогеназу, в отличие от функционального гена треониндегидрогеназы у ключевых видов млекопитающих, является выраженным псевдогеном. Отсутствие у человека функциональной треониндегидрогеназы объясняется генной мутацией в процессе эволюции [18], в результате которой синтезируемые апоферменты треониндегидрогеназы не могут надлежащим образом контактировать с треонином и NADH. Утрата в процессе эволюции треониндегидрогеназы делает возможным использовать ее в качестве мишени для борьбы с *Trypanosoma brucei* – паразитом, вызывающим у человека сонную болезнь, так как данный фермент является важным метаболическим ферментом у трипаносом [9].

Таким образом, путь серин-треонин-дегидратазы является единственным путем распада углеродного скелета треонина у людей, о чем прямо

сказано в [19]. Необратимость этого пути еще раз демонстрирует незаменимость треонина для человека.

Заключение

Итак, почему невозможен синтез треонина из глицина, что делает треонин незаменимой аминокислотой для млекопитающих, имеющих как треониндегидрогеназу, так и аминоацетонсинтетазу? И почему при некетотической гиперглицинемии повышается концентрация треонина в СМЖ наряду с уменьшением содержания серина?

В вышедшей в 1984 г. работе [4] считают недостаточность треониндегидратазы главной причиной некетотической гиперглицинемии у людей. Как выше сообщалось, распад треонина у человека авторы приписывают трем ферментам: серингидроксиметилтрансферазе, треониндегидратазе и треониндегидрогеназе, причем именно первая, по их мнению, превращает треонин в глицин. Исходя из этого, авторы считают, что недостаточность треониндегидратазы приводит к усилению альдольного расщепления треонина серингидроксиметилтрансферазой, а поскольку сродство последней ближе к серину, чем к треонину, возникает конкуренция за нее между глицином и треонином, что приводит к накоплению первого в тканях. Все это в корне неверно и опровергнуто дальнейшими исследованиями. Как сообщалось выше, H. Ogawa et al. [7] отрицают действие серингидроксиметилтрансферазы у млекопитающих на треонин. Но в работе [4] у страдающих некетотической гиперглицинемией верно подмечены недостаточность треониндегидратазы и невозможность синтеза серина из глицина.

В работе [20] сообщается, что аминоацетонсинтетаза печени коровы не образует ферментного комплекса с треониндегидрогеназой, а катализирует синтез аминоацетона из глицина и ацетилСоА. Это демонстрирует важность направления субстрата ферментами у растений и бактерий, где треониндегидрогеназа и амино ацетонсинтетаза образуют комплекс, который переносит аминоацетоуксусную кислоту от одного активного центра к другому, не допуская ее неэнзиматического декарбоксилирования в аминоацетон [21]. Это также объясняет, почему млекопитающие не способны синтезировать треонин, хотя имеют как аминоацетонсинтетазу, так и треониндегидрогеназу [21]. У человека же треониндегидрогеназа вообще отсутствует [9, 18, 19], поэтому все вопросы о незаменимости треонина отпадают сами собой. Следовательно, повышение содержания треонина у млекопитающих и человека может быть только результатом снижения активности катаболизма треонина! Почему при некетотической гиперглицинемии происходит снижение активности треониндегидратазы, которая у человека является единственным ферментом, расщепляющим треонин – предмет дальнейших научных исследований. Что касается треониндегидрогеназы, то здесь у животных (но не у людей!) возможна конкуренция треонина и глицина за аминоацетоновый цикл. Тем не менее позже этих работ вышли публикации, в которых пишется о синтезе треонина из глицина у млекопитающих (мышей) [8] и человека [10]. Данное современное невежество заставило меня написать настоящий обзор. Поскольку я считаю достаточными ссылки на результаты проведенных исследований, не вижу необходимости в данном обзоре ссылаться на свою статью, где я на основании работ о проведении опыта с крысами делаю вывод о необратимости действия треониндегидрогеназы у млекопитающих [22].Теперь зададимся вопросом: почему при некетотической гиперглицинемии падает содержание серина в СМЖ? В работе [8] сообщается, что серингидроксиметилтрансфераза является ключевым ферментом в ЦНС, катализирующим обратимую равновесную реакцию глицина с N^5,N^{10}-метиленТГФК с образованием серина и ТГФК. Серин образуется в здоровом организме двумя путями: из глюкозы с дальнейшим пере аминированием α-кетоаналога серина и синтезом из глицина. Митохондриальная серингидроксиметилтрансфераза является главным ферментом переноса одноуглеродного фрагмента N^5,N^{10}-метиленТГФК, в то время как цитоплазматическая серингидроксиметилтрансфераза катализирует эту реакцию в незначительной мере. ГМК в норме обеспечивает митохондрии значительным количеством N^5,N^{10}-метиленТГФК, необходимым для синтеза серина из глицина даже по сравнению с синтезом серина из глюкозы. Однако при некетотической гиперглицинемии не происходит синтеза серина из глицина, но при этом нагрузка серином приводит к повышению уровня глицина в тканях. То есть серингидроксиметилтрансфераза сохраняет свою активность, но лишь в одну сторону – превращения серина в глицин, ибо для синтеза серина из глицина имеет место дефицит митохондриальной N^5,N^{10}-метиленТГФК.

Уменьшение содержания серина в СМЖ может даже отражать дополнительное превращение серина в глицин с целью обеспечения митохондрий достаточным количеством N^5,N^{10}-метилен-ТГФК для синтеза тимина, отсутствующего в РНК, но являющегося необходимым компонентом ДНК, которая, кроме ядра, синтезируется в митохондриях [8]. Но в [8] не рассматриваются процессы, не привязанные к тем или иным ком-

партментам клеток ЦНС, с моей точки зрения, играющие роль в снижении концентрации серина в СМЖ. Итак, образование серина из глюкозы не нарушается при некетотической гиперглицинемии. Более того, если учитывать, что внутримолекулярное дезаминирование серина и треонина катализируется одним и тем же ферментом, серин-треониндегидратазой [11–14], а ее активность при некетотической гиперглицинемии снижается, то можно было бы ожидать рост содержания серина наряду с треонином. Но, как и в здоровом организме, значительная часть серина расходуется на образование аминоспиртов, входящих в состав фосфолипидов: коламина, холина, сфингозина, а также на превращение в цистеин путем пересульфирования с высокотоксичным гомоцистеином с устранением последнего. Оба процесса необратимы. У треонина этот расход отсутствует и не компенсируется ни образованием серина в организме *de novo*, ни его освобождением из белков, так как прекращен синтез серина из глицина, а может, и увеличено превращение первого во второй в митохондриях ЦНС [8].

Треонин не может синтезироваться из глицина как у здоровых людей и млекопитающих, так и при любой гиперглицинемии! Что касается синтеза треонина путем переаминирования, то в отличие от серина α-кетоаналог треонина может в животном организме образоваться только из самого треонина, как это имеет место в отношении всех других незаменимых аминокислот, кроме лизина, который переаминированию не подвергается.

Список литературы / References

1. Майстер А. Биохимия аминокислот. М.: Иностранная литература, 1961. 530 с.

Meister A. Biochemistry of amino acids. Moscow: Inostrannaya literatura, 1961.530 p. [In Russian].

2. Schirch I., Gross T. Serine transhydroxymethylase Identification as the threonine and allothreonine aldolases. *J. Biol. Chem*. 1968;243(21):5651–5651.

3. Krieger I., Nigro M. Evidence for defective threonine metabolism in nonketotic hyperglycinaemia. *J. Inher. Metab. Dis.* 1983;6(1):40–43. doi: 10.1007/BF02391192

4. Krieger I., Booth F. Threonine dehydratase deficiency: a probable cause of non-ketotic hyperglycinaemia. *J. Inher. Metab. Dis.* 1984;7(2):53–56. doi: 10.1007/BF01805800

5. Yeung Y.G. Threonine aldolase is not a genuine enzyme in rat liver. *Biochem J*. 1986;237(1):187–190. doi: 10.1042/bj2370187

6. Pagani R., Leoncini R., Terzuoli L., Chen J., Pizzichini M., Marinello E. DL-allothreonine and L-threonine aldolase in rat liver. *Biochem. Soc. Trans*. 1991;19(3):346S.

7. Ogawa H., Gomi T., Fujioka M. Serine hydroxymethyltransferase and threonine aldolase are they identical? *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2000;32(3):289–301. doi: 10.1016/s1357-2725(99)00113-2

8. Swanson M.A., Miller K., Young S.P., Tong S., Ghaloul-Gonzalez L., Neira-Fresneda J., Schlichting L., Peck C., Gabel L., Friederich M., van Hove J.L.K. Cerebrospinal fluid amino acids glycine, serine, and threonine in nonketotic hyperglycinemia. *J. Inherit Metab. Dis.* 2022;45(4):734–747. doi: 10.1002/jimd.12500

9. Edgar A.J. The human L-threonine-3-dehydrogenase gene is an expressed pseudogene. *BMC Biochem*.2002;3:18. doi: 10.1186/1471-2156-3-18

10. Kim D., Fiske B.P., Birsoy K., Freinkman E., Kami K., Possemato R.L., Chudnovsky Y., Pacold M.E., Chen W.W., Cantor J.R., … Sabatini D.M. SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance. *Nature.* 2015;520(7547):363–367. doi: 10.1038/nature14363

11. Покровский А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании. М.: Наука, 1974. 127 с.

Pokrovskii A.A. The role of biochemistry in the development of nutritional science. Moscow: Nauka, 1974. 127 p. [In Russian].

12. Watanabe R., Fujimura S., Kadowaki M., Ishibashi T. Effects of dietary threonine levels on the threonine-degrading enzyme activities and tissue threonine related amino acid concentration in rats. *Anim. Sci. Technol.* 1998;(69):108–116.

13. Housse J.D., Hall B.N., Brosnan J.T. Threonine metabolism in isolated rat hepatocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2001;281(6):E1300–1307. doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1300

14. Nagao K., Bannai M., Seki S., Mori M., Takahashi M. Adaptational modification of serine and threonine metabolism in the liver to essential amino acid deficiency in rats. *Amino Acids*. 2009;36(3):555–362. doi: 10.1007/s00726-008-0117-7

15. Neuberger A. Glycine formation from L-threonine. *Comp. Biochem*. 1981;(19A):257–303. doi: 10.1042/bst0071276

16. Bird M.I., Nunn P.B. Measurement of L-threonine aldolase activity in rat liver. *Biochem. Soc. Trans*. 1979;7(6):1274–1276. doi: 10.1042/bst0071274

17. Green M.L., Elliott W.H., The enzymic formation of aminoacetone from threonine and its further metabolism. *Biochem. J.* 1964;92(3):537–549. doi: 10.1042/bj0920537

18. Chuanchin H., Hao G., Jiaxu W., Weiguang L., Yide M., Mian W. Regulation of L-threonine dehydrogenase in somatic cell reprogramming. *Stem Cells*.2013;31(5):953–965. doi: 10.1002/stem.1335

19. Winkle L.J.V., Gallet V., Iannaccone P.M. Threonine appears to be essential for proliferation of human as well as mouse embryonic stem cells. *Front. Cell. Dev. Biol*. 2014:2:18. doi: 10.3389/fcell.2014.00018

20. Fubara B., Eckenrode F., Tresse T., Davis L.

Purification and propertis of aminoacetone synthetase from beef liver mitochondria. *J. Biol. Chem*. 1986;261(26):12189–12196.

21. Bender D.A. Amino acid metabolism. L., 2012. 480 p.

22. Малиновский А.В. Причины незаменимости треонина у человека и млекопитающих в сравнительном аспекте. *Биохимия*. 2017;82(9):1055–1060. doi: 10.1134/S0006297917090097

Malinovsky A.V. Reason for indispensability of threonine in humans and other mammals in comparative aspect. *Biochemistry (Mosc.)*. 2017;82(9):1055–1060. doi: 10.1134/S0006297917090097

Сведения об авторе:

Малиновский Андрей Владленович, ORCID: 0000-0002-2190-2244, e-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru

Information about the authors:

Andrey V. Malinovsky, ORCID: 0000-0002-2190-2244, e-mail: malinovskiy.andrey@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.06.2025
После доработки 09.10.2025
Принята к публикации 03,11.2025

Received 21.06.2025
Revision received 09.10.2025
Accepted 03,11.2025

УДК 550.47:614.777 DOI: 10.18699/SSMJ20250618
Оригинальное исследование / Research article

Нарушения экскреторной функции почек при комбинированном действии сурьмы и мышьяка в субхроническом эксперименте

А.С. Огудов[1], Н.А. Шестаков[1], Р.И. Айзман[1, 2], И.И. Новикова[1], Ф.У. Козырева,[3] Н.А. Бокарева[3]

[1] Новосибирский НИИ гигиены Роспотребнадзора
630108, г. Новосибирск, ул. Пархоменко, 7

[2] Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7

Резюме

Потребление воды из техногенных водоемов и подземных вод, загрязненных мышьяком и сурьмой, увеличивает риск поражения почек. Целью исследования являлось изучение спектра нарушений экскреторной функции почек у крыс в условиях воздействия подпороговых, пороговых и эффективных доз сурьмы и мышьяка, поступающих в организм с питьевой водой. **Материал и методы**. Самцы крыс линии Wistar (n = 125) в течение 90 дней получали воду из техногенного водоема, загрязненную сурьмой и мышьяком. Экскреторную функцию почек оценивали на 40 и 90 день по общепринятым показателям. **Результаты и их обсуждение**. Изучена специфика комбинированного действия сурьмы и мышьяка на функцию почек в зависимости от уровней и сроков экспозиции и количественно описаны зависимости «доза-эффект». Прогнозируемые изменения показателей почечных функций, полученные с помощью аппроксимирующих кривых, практически полностью совпадают с эмпирическими данными. **Заключение.** Комбинированное загрязнение техногенных водоемов и подземных вод мышьяком и сурьмой, обладающих нефротоксическим действием, повышает риск поражения почек в потенциально экспонируемых группах населения.

Ключевые слова: контаминация техногенного водоема, сурьма, мышьяк, экскреторная функция почек, зависимость «доза–эффект».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Моделирование рисков здоровью населения, проживающего в зонах антропогенного загрязнения атмосферного воздуха», рег. № 121051100255-5, 2021–2025 гг.

Автор для переписки. Огудов А.С., e-mail: ogudov.tox@yandex.ru

Для цитирования. Огудов А.С., Шестаков Н.А., Айзман Р.И., Новикова И.И., Козырева Ф.У., Бокарева Н.А. Нарушения экскреторной функции почек при комбинированном действии сурьмы и мышьяка в субхроническом эксперименте. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):191-199–xxx. doi: 10.18699/SSMJ20250618

Disturbances of renal excretory function under the combined action of antimony and arsenic in a subchronic experiment

A.S. Ogudov[1], N.A. Shestakov[1], R.I. Aizman[1, 2], I.I. Novikova[1], F.U. Kozyreva[3], N.A. Bokareva[3]

[1] Novosibirsk Research Institute of Hygiene of Rospotrebnadzor
630108, Novosibirsk, Parkhomenko st., 7

[2] Novosibirsk State Pedagogical University
630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya st., 28

[3] *N.I. Pirogov Russian National Research University*
117513, Moscow, Ostrovityanova st., 1, str. 7

Abstract

Consumption of water from man-made reservoirs and groundwater contaminated with arsenic and antimony increases the risk of kidney damage. The aim of the study was to investigate the spectrum of disorders of the excretory function of the kidneys in rats exposed to subthreshold, threshold, and effective doses of antimony and arsenic ingested with drinking water. **Material and methods**. Male Wistar rats (n = 125) received water from a man-made reservoir contaminated with antimony and arsenic for 90 days. The excretory function of the kidneys was evaluated on days 40 and 90 using conventional methods. **Results and discussion**. The specific effects of the combined action of antimony and arsenic on kidney function were studied, depending on the levels and duration of exposure, and the dose-response relationships were quantified. The predicted changes in kidney function indicators obtained using approximating curves were almost identical to the empirical data. **Conclusions**. The combined contamination of man-made reservoirs and groundwater with arsenic and antimony, which have nephrotoxic effects, increases the risk of kidney damage in potentially exposed population groups.

Key words: contamination of a man-made reservoir, antimony, arsenic, renal excretory function, dose–effect relationship.

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

Financing. The article is carried out within the framework of the budget topic «Modeling the health risks of the population living in anthropogenic air pollution zones», reg. No. 121051100255-5, 2021–2025.

Correspondence author. Ogudov A.S., e-mail: ogudov.tox@yandex.ru

Citation. Ogudov A.I., Shestakov N.A., Aizman R.I., Novikova I.I., Kozyreva F.U., Bokareva N.A. Disturbances of renal excretory function under the combined action of antimony and arsenic in a subchronic experiment. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):191–199. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250618

Введение

Негативное влияние гидрохимических ореолов загрязнения, образующихся в процессе разработки месторождений руд цветных и благородных металлов, на здоровье населения является предметом изучения отечественных [1–4] и зарубежных исследователей [5–9]. Эта проблема приобретает особое значение для Сибирского региона, в частности, Кемеровской области, в связи с большими объемами накопленных горных отходов, являющихся источниками загрязнения водных объектов токсичными элементами [1–3, 10]. К подобным источникам относится техногенное озеро, возникшее на хвостохранилище Комсомольского золотоизвлекательного завода [2, 3], которое используется населением в культурно-бытовых целях. Одновременно вода из техногенного водоема может поступать в горизонты подземных вод, оказывая влияние на качество питьевого водоснабжения поселка. Приоритетными вредными примесями являются соединения мышьяка и сурьмы, потенциальные дозы которых превосходят референтные значения для хронического перорального воздействия [1, 2]. Механизм токсического действия мышьяка и сурьмы обусловлен селективной способностью связываться с тиоловыми группами биомолекул, что приводит к нарушениям многих функций организма [11, 12]. Мышьяк является признанным нефротоксичным веществом, вызывая при остром отравлении белковую и жировую дистрофию извитых канальцев почек, при хроническом – травму канальцев и различные формы почечной дисфункции [13, 14]. Введение грызунам пятивалентных соединений сурьмы, которые выводятся из организма главным образом почками, привело к значительному снижению осмоляльности мочи, увеличению диуреза, изменению показателей клиренса, что связано с нарушениями клубочково-канальцевого баланса [15, 16].

Несмотря на многие исследования изолированного токсического действия сурьмы и мышьяка на почки, до сих пор не ясны изменения их функций при комбинированном действии этих металлоидов в условиях длительного перорального поступления в организм в зависимости от уровней и сроков экспозиций. Изучению некоторых этих вопросов и посвящена настоящая работа, цель которой заключалась в анализе спектра нарушений экскреторной функции почек у крыс в условиях воздействия подпороговых, пороговых и эффективных доз сурьмы и мышьяка, поступающих в организм с питьевой водой.

Материал и методы

Объектом исследования являлись самцы крыс

линии Wistar массой 250–300 г, распределенные на пять групп (1–4-я опытные и контрольная) по 25 особей в каждой, прошедшие 10-дневный карантин и адаптацию в однотипных условиях на стандартном пищевом рационе и свободном доступе к воде. Опыты на животных проводили в соответствии с директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, после одобрения этическим комитетом Новосибирского НИИ гигиены (протокол № 1 от 21.01.2022).

В воде из техногенного водоема и водопровода, используемой в эксперименте, методом ICP-AES (прибор IRIS фирмы Jarell Ash Corporation, США) определяли концентрации 11 химических элементов, относительная погрешность измерений не превышала 15 %. Подопытные животные на протяжении 90 дней получали для питья воду, приготовленную путем последовательного трехкратного разведения воды из техногенного водоема, содержащую примесь мышьяка и сурьмы в следующих концентрациях: 1 группа, соответственно, 0,15 и 0,68 мг/дм^3; 2 группа – 0,05 и 0,227 мг/дм^3; 3 группа – 0,016 и 0,075 мг/дм^3; 4 группа – 0,0055 и 0,025 мг/дм^3. Контрольная группа получала питьевую воду из городского водопровода, концентрации мышьяка (0,01 мг/дм^3) и сурьмы (менее 0,005 мг/дм^3) в которой не превышали гигиенические нормативы. Содержание цинка, свинца, меди, марганца, кальция, железа, бария, алюминия и стронция в питьевой воде животных опытных и контрольной групп не различалось.

Программа исследования животных включала изучение экскреторной функции почек в условиях покоя утром натощак до начала, на 40-й и 90-й дни эксперимента. В эти дни с утра крыс взвешивали и помещали в обменные клетки без доступа к пище и воде, и в течение трех часов собирали фоновые пробы мочи для дальнейшего анализа. В дополнение, на 90-й день эксперимента всех животных подвергли пробе с водной нагрузкой. После сбора фоновых проб мочи крысам давали перорально через зонд водную нагрузку в виде водопроводной воды (3 % от массы тела). В течение двух часов после приема жидкости собирали пробы мочи [17], определяли ее количество, осмолярность (Uосм, методом криоскопии с помощью миллиосмометра Osmomat, Gonotec, ФРГ), концентрацию ионов Na^+ и K^+ (методом пламенной фотометрии (BWB-XP Flame Photometer, Великобритания)). На основании полученных данных оценивали экскреторную функцию почек по общепринятым показателям: минутному диурезу (V), экскреции ионов натрия, калия и осмотически активных веществ ($U_{Na}V$, U_KV, UосмV). Тип комбинированного действия сурьмы и мышьяка при их длительном пероральном поступлении в организм животных с питьевой водой оценивали с помощью метода аддитивности доз [18].

Переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего (M ± m). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Величины суточных доз сурьмы и мышьяка, поступающих в организм животных опытных групп с питьевой водой, рассчитанные по результатам измерения фактического водопотребления, представлены в табл. 1. Как видно, средние суточные дозы токсикантов, получаемые животными опытных групп, прогрессивно уменьшаются от 1-й до 4-й группы. При этом интервалы между испытуемыми уровнями пероральных экспозиций приближались к арифметической прогрессии

Таблица 1. *Дозы сурьмы и мышьяка, поступающих в организм животных опытных групп с питьевой водой в различные сроки субхронического воздействия, мкг/кг/сут*

Table 1. *Doses of antimony and arsenic ingested by animals of the experimental groups with drinking water at various times of subchronic exposure, μg/kg/day*

День ис-следо-вания	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	Sb	As	Sb	As	Sb	As	Sb	As
7-й	63,60	14,10	17,91	3,95	6,22	1,32	1,56	0,34
14-й	109,24	24,10	22,01	4,85	7,05	1,50	2,61	0,57
40-й	64,41	14,80	22,46	4,95	6,62	1,41	2,37	0,52
70-й	87,66	19,34	17,86	3,93	5,15	1,10	1,56	0,34
90-й	123,92	27,33	11,85	2,61	2,85	0,61	0,95	0,21
Средняя доза	89,79 ± 11,99	19,93 ± 2,58	18,42 ± 1,91	4,06 ± 0,42	5,58 ± 0,75	1,19 ± 0,16	1,81 ± 0,30	0,40 ± 0,07

и статистически значимо различались между собой.

До начала эксперимента статистически значимых различий между показателями функций почек во всех группах не было (табл. 2), что свидетельствует об одинаковом функциональном состоянии почек крыс, отобранных для исследования. Однако на 40-й день в 3-й опытной группе показатели диуреза были значимо больше контрольного значения. Зависимости величин диуреза от доз сурьмы и мышьяка при графическом изображении адекватно аппроксимируются кривыми полиномов 3 порядка (R = 1,0). В качестве примера видно, что эффект стремится к максимуму при поступлении сурьмы в организм животных в области доз 5,58 ± 0,75 мкг/кг/сут (ln D = 1,7186).

Оценка типа комбинированного действия по методу аддитивности доз показала менее чем аддитивное действие компонентов бинарной смеси в отношении диуретического эффекта в 3-й группе (К = 0,2). При воздействии более высоких доз сурьмы и мышьяка в 1-й и 2-й опытных группах активность данной компенсаторно-приспособительной реакции снижалась (см. табл. 2). Величины коэффициентов К при этом не достигали единицы, что подтверждает менее чем аддитивное действие сурьмы и мышьяка. Параллельно с тенденцией к увеличению мочеотделения, в 1-й и 2-й группах отмечено достоверное уменьшение экскреции катионов натрия и калия. Описанные изменения естественным образом сказались на осмолярности мочи – проявилась тенденция к ее уменьшению в первых двух группах, однако, вследствие усиления диуреза, общая экскреция осмотически активных веществ сохранилась на уровне контроля (см. табл. 2).

На 90-й день эксперимента фоновый уровень диуретической и ионоуретической функций почек во 2-й, 3-й и 4-й группах уже практически не отличался от контроля, в 1-й группе выявлено достоверное повышение экскреции натрия (в 1,4 раза, $p < 0,01$). Количественная оценка демонстрирует типичную для токсикометрии зависимость экскреции натрия от доз сурьмы и мышьяка, которая может быть адекватно аппроксимирована экспоненциальной кривой (рис. 1). Одновременно наблюдалось снижение осморегулирующей функции, что выразилось в уменьшении осмолярности мочи и экскреции осмотически активных веществ не только в 1-й и 2-й, но и в 4-й подопытных группах (см. табл. 2). Расчеты коэффициента аддитивности показали, что при пероральном поступлении сурьмы и мышьяка в подпороговых дозах в 4-й группе фиксировалось более чем аддитивное действие компонентов примеси (К = 1,2).

Более выраженные отличия экскреторной функции почек проявились после водной нагрузки. С одной стороны, у крыс всех групп развилась гомеостатическая реакция - усиление диуреза, снижение экскреции ионов и осмолярности, вследствие чего все показатели почечной реакции статистически значимо отличались от фоновых значений. В то же время в 1-й группе уровень диуреза и экскреции ионов были ниже контроля, осмолярность превышала контрольные значения; во 2-й группе выведение ионов и осмолярность были достоверно меньше контроля, а уровень диуреза – больше; в 3-й группе отмечалось повышение экскреции натрия и осмотически активных веществ; в 4-й группе спектр проявлений нефротоксического эффекта был таким же, как во 2-й группе.

Обсуждение

Интерпретация результатов исследования токсичности сурьмы и мышьяка подтверждает известные в токсикологии закономерности комбинированного действия компонентов в зависимости от выбранных показателей эффекта, уровней экспозиций и количественных соотношений между воздействующими дозами [18]. Увеличение мочеотделения на 40-й день эксперимента у крыс 3-й группы является признаком порогового уровня воздействия [19].

В связи с тем, что дозы сурьмы и мышьяка на 40-й день превышали величины их переносимого суточного поступления [20, 21], усиление диуреза может быть следствием суммации эффектов изолированного действия металлоидов. Однако коэффициент аддитивности при этом был существенно меньше единицы (К = 0,2), что не подтверждает данное предположение. Отсутствие полиурической реакции у животных 4-й группы (рис. 2) обозначает подпороговый уровень воздействия примеси. При более высокой экспозиции у животных 1-й и 2-й групп наблюдалось ослабление диуретического эффекта и уменьшение экскреции катионов, что объясняется антагонизмом доз (К < 1). Вероятно, описанные изменения выделительной функции почек обусловлены потребностью организма подопытных животных экскретировать токсиканты за счет повышения диуреза и снижения ионоуреза. Нелинейные зак как минимально действующий (пороговый) уровень [19]. Расчет коэффициента аддитивности подтвердил более чем аддитивное действие компонентов смеси (К = 1,2) и зависимость типа их комбинированного действия от срока экспозиции.

Латентные нарушения функций почек, кото-

Таблица 2. *Показатели экскреторной функции почек крыс на 40-й и 90-й дни потребления воды с повышенной концентрацией сурьмы и мышьяка*

Table 2. *Indicators of rat renal excretory function on the 40th and 90th days of water consumption with increased concentrations of antimony and arsenic*

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Контроль
До затравки					
V, мл/мин/100 г	0,05±0,01	0,04 ±0,01	0,05 ±0,01	0,07 ±0,01	0,06 ±0,01
$U_{Na}V$, мкМ/мин/100 г	3,5 ± 0,6	7,1 ± 1,1	4,3 ± 0,4	5,4 ± 0,5	4,8 ± 0,5
$U_{K}V$, мкМ/мин/100 г	16,6 ± 1,3	18,1 ± 1,9	21,1 ± 1,4	22,9 ± 1,0 *	18,7 ± 1,8
Uосм, мосм/л	2395 ±185	2667 ± 268	2782 ± 339	2474 ± 161	2802 ± 202
Uосм.V, мосм/мин/100 г	120 ± 19	107 ± 6**	139 ± 9	173 ± 8	168 ± 19
На 40-й день после затравки (фон)					
V, мл/мин/100 г		0,07 ±0,01	0,08±0,01*	0,06 ±0,01	0,06 ±0,01
$U_{Na}V$, мкМ/мин/100 г	34,2 ± 2,0*	34,1 ± 2,4 *	55,2 ± 6,6	41,2 ± 4,3	49,0 ± 5,8
$U_{K}V$, мкМ/мин/100 г	260,5 ± 14,5***	274,6 ± 16,7***	468,2 ± 41,7	400,9 ± 21,3	452,1 ± 20,6
Uосм, мосм/л	2642 ± 136	2994 ± 163	2124 ± 202**	2624 ± 119	3001 ± 202
Uосм.V, мосм/мин/100 г	185 ± 14	209 ± 12	169 ± 15	175 ± 13	180 ± 21
На 90-й день после затравки (фон)					
V, мл/мин/100 г	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01
$U_{Na}V$, мкМ/мин/100 г	27,9 ± 1,9**	20,2 ± 3,1	17,3 ± 2,5	15,4 ± 3,2	19,2 ± 1,3
$U_{K}V$, мкМ/мин/100 г	198,5 ± 16,3	162,9 ± 12,1	174,3 ± 28,2	133,6 ± 7,3	182,7 ± 17,8
Uосм, мосм/л	2096 ± 113*	1911 ± 111**	2087 ± 175	1995 ± 141*	2396 ± 73
Uосм.V, мосм/мин/100 г	126 ± 12*	115 ± 7**	146 ± 18	99 ± 7***	167 ± 13
На 90-й день после затравки и 3%-й водной нагрузки					
V, мл/мин/100 г	0,16 ± 0,02***	0,36 ± 0,02**	0,30 ± 0,02	0,42 ± 0,01***	0,28 ± 0,02
$U_{Na}V$, мкМ/мин/100 г	2,2 ± 0,2	0,9 ± 0,2***	1,3 ± 0,5*	1,1 ± 0,4***	2,7 ± 0,2
$U_{K}V$, мкМ/мин/100 г	24,2 ± 2,0***	30,9 ± 2,8***	90,3 ± 7,7	38,6 ± 4,9 **	76,4 ± 5,1
Uосм, мосм/л	356 ± 25**	233 ± 8***	340 ± 33	177 ± 12***	278 ± 7
Uосм.V, мосм/мин/100 г	70 ± 10	84 ± 7	102 ± 8*	74 ± 4	78 ± 6

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, ** – при $p < 0,001$. После водной нагрузки все показатели почечной функции статистически значимо отличаются от фоновых значений на 90-й день эксперимента.

рые часто не проявляются в нормальных комфортных условиях, как правило, диагностируются при нагрузках, требующих включения резервных механизмов [17]. Анализ реакции почек крыс на водную нагрузку в опытных группах по сравнению с контролем свидетельствует о накоплении на 90-й день опыта нефротоксического эффекта, который выявляется в условиях напряжения, требующего включения резервных нефронов [23]. Более выраженные изменения функций почек в 1-й, 2-й и 4-й группах носили разнонаправленный характер в зависимости от уровней экспозиции сурьмы и мышьяка.

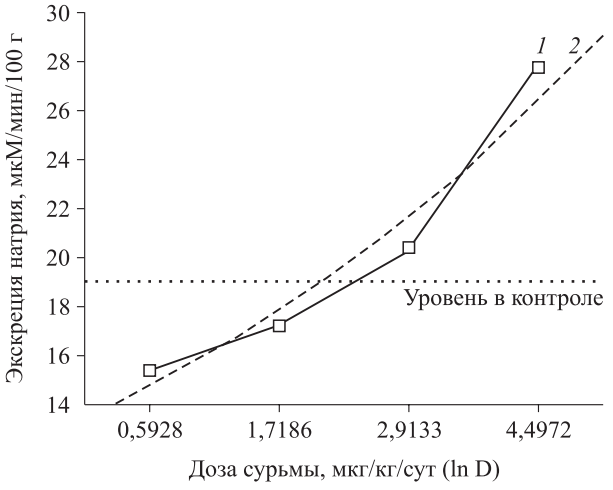


Рис. 1. *Эмпирическая кривая зависимости «доза-эффект» (1) и аппроксимирующая экспоненциальная кривая (2) при пероральном поступлении сурьмы на 90-й день субхронического воздействия*

Fig. 1. *Empirical dose-effect curve (1) and approximating exponential curve (2) for oral administration of antimony on the 90th day of subchronic exposure*

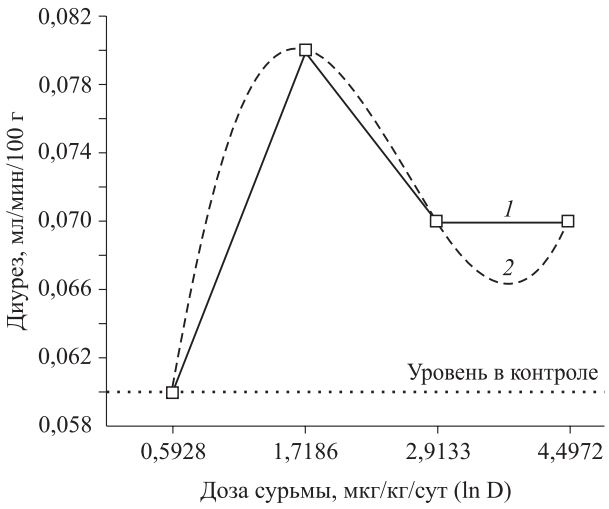


Рис. 2. *Сопоставление фонового диуреза по данным эксперимента (1) и по аппроксимируемой кривой (2)*

Fig. 2. *Comparison of background diuresis according to experimental data (1) and an approximated curve (2)*

Заключение

Исследование экскреторной функции почек крыс в ходе субхронического 90-дневного эксперимента при потреблении контаминированной воды с пропорциональным соотношением концентраций сурьмы и мышьяка показало, что в зависимости от уровней и длительности экспозиций металлоидов, нефротоксический эффект, проявляющийся изменениями диуретической, ионоуретической и осморегулирующей функций почек, реализуется по-разному – усилением экскреции жидкости и снижением ионуреза, отсутствием изменений мочевыделения и повышением натрийуреза и осмолярности или снижением экскреции осмотически активных веществ.

Совокупность фактических изменений почечной реакции не выявляется в состоянии покоя организма натощак, но диагностируется в условиях водной нагрузочной пробы, когда требуется включение резервных механизмов регуляции водно-солевого баланса. Прогнозируемые изменения показателей почечной функции, полученные с помощью аппроксимирующих экспоненциальных кривых, практически полностью совпадают с эмпирическими данными. Выявленные закономерности изменения характера комбинированного действия компонентов вредной примеси в зависимости от уровней и длительности экспозиции действия согласуются с теоретическими положениями профилактической токсикологии.

Список литературы

1. Турбинский В.В., Бортникова С.Б. О соотношении мышьяка и сурьмы в биогеохимических провинциях как факторов риска здоровью. *Анал. риска здоровью.* 2018;(3):136–143. doi:10.21668/health.risk/2018.3.15

2. Айзман Р.И., Корнеева Т.В., Франовский С.Ю., Турбинский В.В., Бортникова С.Б., Никифорова Н.Г., Огудов А.С. Маркеры биогеохимического мониторинга в районе хвостохранилища сульфидных руд. *Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов.* 2020;331(3):145–158. doi: 10.18799/24131830/2020/3/2557

3. Огудов А.С., Турбинский В.В. Комплексные геохимические исследования в проектировании санитарно-защитных зон горно-обогатительных комбинатов. *Интерэкспо Гео – Сибирь.* 2017;(3):210–214.

4. Трофимович Е.М., Гурвич С.М. Охрана водных объектов при добыче и обогащении руд и углей. М.: Недра, 1985.192 с.

5. Salomons W. Environmental impact of metals derived from mining activities: Processes, predictions, prevention. *Journal of Geochemical Exploration.* 1995;52(1-2):5–23. doi: 10.1016/0375-6742(94)00039-

E

6. Lottermoser B. Mine wastes. Berlin. Heidelberg: Springer, 2003. 311 p.

7. Galván L., Olías M., Cánovas C.R., Sarmiento A., Nieto J. Hydrological modeling of a watershed affected by acid mine drainage (Odiel River, SW Spain). Assessment of the pollutant contributing areas. *Journal of Hydrology.* 2016;540:196–206. doi: 10.2134/jeq2011.0360

8. Nagajyoti P., Lee K., Sreekanth T. Heavy metals, occurrence and toxicity for plants: a review. *Environmental Chemistry Letters.* 2010;8:199–216. doi: 10.1007/s10311-010-0297-8

9. Zhuang P., McBride M., Xia H., Li N., Li Z. Health risk from heavy metals via consumption of food crops in the vicinity of Dabaoshan mine, *South China. Sci. Total Environ.* 2009;407(5):1551–1561. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.10.061

10. Недовесова С.А., Головин М.С., Иашвили М.В., Толстых Е.А., Турбинский В.В., Трофимович Е.М., Айзман Р.И. Физическое развитие и функция почек подростков, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием витальных катионов. *Здоровье населения и среда обитания.* 2017;(10):31–34. doi: 10.35627/2219-5238/2017-295-10-31-34

11. Багрянцева О.В., Хотимченко С.А. Токсичность неорганических и органических форм мышьяка. *Вопр. питания.* 2021;(6):10–16. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17

12. Гудзовский Г.А. Сурьма и ее соединения. М.: Центр международных проектов ГКНТ ВИНИТИ, 1984. 52 с.

13. Chang Y.W., Singh, K.P. Arsenic induces fibrogenic changes in human kidney epithelial cells potentially through epigenetic alterations in DNA methylation. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(4):4713–4725. doi: 10.1002/jcp.27244

14. Tokumoto M., Lee J.Y., Fujiwara Y., Uchiyama M., Satoh M. Inorganic arsenic induces apoptosis through downregulation of *Ube2d* genes and p53 accumulation in rat proximal tubular cells. *J. Toxicol. Sci.* 2013;38(6):815–820. doi: 10.2131/jts.38.815

15. Франовский С.Ю., Турбинский В.В., Окс Е.И, Бортникова С.Б. Элементарные маркеры экспозиции при комбинированном пероральном действии на организм белых крыс линии Вистар химических смесей с преобладанием сурьмы и мышьяка. *Анал. риска здоровью*. 2019;(3):94–103. doi: 10.21668/health.risk/2019.3.11

16. Lu Y., Yuan H., Deng S., Wei Q., Guo C., Yi J., Wu J., Li R., Wen L., He Z., Yuan L. Arsanilic acid causes apoptosis and oxidative stress in rat kidney epithelial cells (NRK-52e cells) by the activation of the caspase-9 and -3 signaling pathway. *Drug Chem. Toxicol.* 2014;37(1):55–62. doi: 10.3109/01480545.2013.806532

17. Айзман Р.И., Великанова Л.К. Оценка водно-солевого обмена и функции почек с помощью нагрузочных проб. В кн.: Новые методы научных исследований в клинической и экспериментальной медицине. Новосибирск: НГМУ, 1980. 5–13.

18. Жолдакова З.И., Харчевникова Н.В., Мамонов Р.А., Синицына О.О. Методы оценки комбинированного действия веществ. *Гигиена и сан.* 2012;91(2):86–89. doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142

19. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). М.: Медицина, 1970. 344 с.

20. Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 2011; 314 p. Available at: https://apublica.org/wp-content/uploads/2014/03/Guidelines-OMS-2011.pdf

21. Галенко М.С., Гравель И.В., Вельц Н.Ю., Аляутдин Р.Н. Нормирование содержания тяжелых металлов и мышьяка как фактор безопасности использования лекарственных растительных препаратов. *Безопас. и риск фармакотерапии.* 2021;9(2):61–68. doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68

22. Копанев В.А., Гинзбург Э.Х., Семенова В.Н. Метод вероятностной оценки токсического эффекта. Новосибирск: Наука, 1998; 127 с.

23. Айзман Р.И., Антоненко Н.П., Великанова Л.К. Интеграция механизмов регуляции водно-солевого равновесия при возрастающих водных, солевых и объемных нагрузках. *Физиол. ж. СССР.* 1980;66:1404–1411.

References

1. Turbinsky V.V., Bortnikova S.B. Proportions of arsenic and antimony in biogeochemical provinces as health risk factors. Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis. 2018;(3):136–143. [In Russian]. doi:10.21668/health.risk/2018.3.15

2. Aizman R.I., Korneeva T.V., Franovsky S. Yu., Turbinskiy V.V., Bortnikova S.B., Nikiforova N.G., Ogudov A. Markers of biogeochemical monitoring in the area of the sulfide ore tailings. *Izvestiya Tomskogo politekhnicheskogo universiteta. Inzhiniring georesursov= News of Tomsk Polytechnic University. Engineering of Georesources*. 2020;(3):145–158. [In Russian] doi: 10.18799/24131830/2020/3/2557

3. Ogudov A.S., Turbinsky V.V. Complex geochemical studies in the design of sanitary protection zones of mining and processing plants. *Interjekspo Geo – Sibir'= Interexpo Geo – Siberia*. 2017;3:210–214. [In Russian]

4. Trofimovich E.M., Gurvich S.M. Protection of water bodies during mining and processing of ores and coals. Moscow: Nedra; 1985. 192 p. [In Russian].

5. Salomons W. Environmental impact of metals derived from mining activities: Processes, predictions, prevention. *Journal of Geochemical Exploration.* 1995;52(1-2):5–23. doi: 10.1016/0375-6742(94)00039-E

6. Lottermoser B. Mine wastes. Berlin. Heidelberg: Springer, 2003. 311 p.

7. Galván L., Olías M., Cánovas C.R., Sarmiento A., Nieto J. Hydrological modeling of a watershed affected by acid mine drainage (Odiel River, SW Spain). Assessment of the pollutant contributing areas. *Journal of Hydrology*. 2016;540:196–206. doi: 10.2134/jeq2011.0360

8. Nagajyoti P., Lee K., Sreekanth T. Heavy metals, occurrence and toxicity for plants: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2010;8:199–216. doi: 10.1007/s10311-010-0297-8

9. Zhuang P., McBride M., Xia H., Li N., Li Z. Health risk from heavy metals via consumption of food crops in the vicinity of Dabaoshan mine, South China. *Sci. Total Environ*. 2009;407(5):1551–1561. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.10.061

10. Nedovesova S. A., Golovin M. S., Iashvili M. V., Tolstykh E.A., Turbinsky V. V., Trofimovich E. M., Aizman R.I. Physical development and renal function in adolescents consuming drinking water with high content of vital cations. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2017;(10):31–34. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2017-295-10-31-34

11. Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A. Risks associated with the consumption of inorganic and organic arsenic. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2021;(6):10–16. [In Russian]. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17

12. Gudzovsky G.A. Antimony and its compounds. Moscow, 1984. 52 p. [In Russian].

13. Chang Y.W., Singh, K.P. Arsenic induces fibrogenic changes in human kidney epithelial cells potentially through epigenetic alterations in DNA methylation. *J. Cell. Physiol*. 2019;234(4):4713–4725. doi: 10.1002/jcp.27244

14. Tokumoto M., Lee J.Y., Fujiwara Y., Uchiyama M., Satoh M. Inorganic arsenic induces apoptosis through downregulation of Ube2d genes and p53 accumulation in rat proximal tubwater-salt metabolism and kidney function using exercise tests. *In: New methods of scientific research in clinical and experimental medicine.* Novosibirsk, 1980. 5–13. [In Russian].

15. Zholdakova Z.I., Kharchevnikova N.V., Mamonov R.A., Sinitsyna O.O. Methods for estimating the combined effect of substances. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2012;91(2):86–89. [In Russian] doi: 10.47470/0016-9900-2023-102-10-1132-1142

16. Sanotsky I.V. Methods for determining the toxicity and danger of chemicals (toxicometry). Moscow: Meditsina, 1970. 344 p. [In Russian].

17. Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 2011. 314 p. Available at: https://apublica.org/wp-content/uploads/2014/03/Guidelines-OMS-2011.pdf

18. Galenko M.S., Gravel I.V., Velts N.Y., Alyautdin R.N. Limits for the content of heavy metals and arsenic as a means of ensuring safe use of herbal medicinal products. Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2021;9(2):61–68. [In Russian] doi: 10.30895/2312-7821-2021-9-2-61-68

19. Kopanev V.A., Ginzburg E.Kh., Semenova V.N. Method of probabilistic assessment of toxic effect. Novosibirsk: Nauka, 1998; 127 p. [In Russian].

20. Aizman R.I., Antonenko N.P., Velikanova L.K. Integration of mechanisms of regulation of water-salt balance under increasing water, salt and volume loads. *Physiological Journal of the USSR= Journal of Physiology of USSR.* 1980;66:1404–1411. [In Russian].ular cells. *J. Toxicol. Sci.* 2013;38(6):815–820. doi: 10.2131/jts.38.815

21. Franovsky S.Yu., Turbinsky V.V., Oks E.I., Bortnikova S.B. Elemental markers of exposure under combined oral introduction of chemical mixtures with prevalent antimony and arsenic into white Wistar rats. *Analiz riska zdorov'yu = Health Risk Analysis*. 2019;3:94–103. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2019.3.11

22. Lu Y., Yuan H., Deng S., Wei Q., Guo C., Yi J., Wu J., Li R., Wen L., He Z., Yuan L. Arsanilic acid causes apoptosis and oxidative stress in rat kidney epithelial cells (NRK-52e cells) by the activation of the caspase-9 and -3 signaling pathway. *Drug Chem. Toxicol*. 2014;37(1):55–62. doi: 10.3109/01480545.2013.806532

23. Aizman R.I., Antonenko N.P., Velikanova L.K. Integration of mechanisms of regulation of water-salt balance under increasing water, salt and volume loads. *Physiological Journal of the USSR= Journal of Physiology of USSR.* 1980;66:1404–1411. [In Russian].

Сведения об авторах:

Огудов Александр Степанович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8242-0321, e-mail: ogudov.tox@yandex.ru
Шестаков Никита Александрович, ORCID: 0000-0003-3295-7125, e-mail: nikita27-98@mail.ru
Айзман Роман Иделевич, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-7776-4768, e-mail: aizman.roman@yandex.ru
Новикова Ирина Игоревна, д.м.н., проф., ORCID: 000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su
Козырева Фатима Увжикоевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: prof.kf61@mail.ru
Бокарева Наталия Андреевна, д.м.н. проф., ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: prof.kf61@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr S. Ogudov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8242-0321, e-mail: ogudov.tox@yandex.ru;
Nikita A. Shestakov, ORCID: 0000-0003-3295-7125, e-mail: nikita27-98@mail.ru
Roman I. Aizman, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7776-4768, e-mail: aizman.roman@yandex.ru
Irina I. Novikova, Doctor of Medical Sciences, professor ORCID: 000-0003-1105-471X, e-mail: novikova_ii@niig.su
Fatima U. Kozyreva, doctor of medical sciences, professor ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: prof.kf61@mail.ru
Natalia A. Bokareva, doctor of medical sciences, professor ORCID: 0000-0003-1105-471X, e-mail: prof.kf61@mail.ru

Поступила в редакцию 19.06.2025
Принята к публикации 24.10.2025

Received 19.06.2025
Accepted 24.10.2025

УДК 577.334:615.277.3:616–018 DOI:10.18699/SSMJ20250619
Оригинальное исследование / Research article

Назначение синтетического монофенола ТС-13 совместно с доксорубицином усиливает антимитотический эффект и минимизирует побочное действие цитостатика при моделировании опухолевого роста

А.Е. Серых[1], М.В. Храпова[1], Е.С. Петрова[1], Л.П. Ромах[1], Н.В. Кандалинцева[2], Е.Б. Меньщикова[1]

[1] ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

[2] Новосибирский государственный педагогический университет
630126, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

Резюме

Токсичность химиотерапии и химиорезистентность опухолей остаются ключевыми проблемами современной онкологии. Одним из перспективных подходов является применение редокс-активных соединений, снижающих выраженность окислительного стресса, в том числе путем активации сигнальной системы антиоксидант-респонсивного элемента Keap1/Nrf2/ARE, для улучшения эффективности терапии и нивелирования ее побочных эффектов. Цель настоящего исследования – оценить влияние синтетического монофенола ТС-13, проявляющего прямую и опосредованную антиоксидантную активность, на развитие и метастазирование карциномы легких Льюис у мышей. **Материал и методы.** Работа выполнена на 106 самках мышей C57BL, распределенных на 12 групп. Часть животных в течение месяца перорально получали ТС-13 или препарат сравнения трет-бутилгидрохинон (tBHQ) (100 мг/кг массы тела), после чего соответствующим группам мышей внутримышечно имплантировали взвесь клеток карциномы легких Льюис (2×105 клеток/мышь). Затем части животных двукратно вводили доксорубицин в кумулятивной дозе 8 мг/кг тела. По прошествии 7 недель ткани опухоли и легких подвергали стандартной гистологической обработке, при помощи подсчета фигур митозов оценивали активность роста опухоли, описывали общую морфологическую картину опухолевой ткани, ткани легких. **Результаты и их обсуждение.** Доксорубицин и ТС-13 оказывают выраженное антимитотическое действие, которое усиливается при их сочетанном применении. Комбинированная терапия цитостатика и ТС-13 угнетает метастатическую активность опухоли и снижает общую площадь опухолевых образований в легких эффективнее, чем изолированное применение доксорубицина, ТС-13 или tBHQ. Назначение как ТС-13, так и tBHQ в равной степени угнетает развитие метастазов в легких, снижая количество опухолевых клеток и образование крупных очагов метастазирования. Использование ТС-13 в сочетании с доксорубицином частично компенсирует дискомплексацию эпителия, выстилающего бронхи легких. **Заключение.** Синтетический монофенол ТС-13, который является как прямым антиоксидантом, так и активатором системы Keap1/Nrf2/ARE, показывает потенциал для оптимизации противоопухолевой терапии, усиливая эффект доксорубицина и способствуя угнетению опухолевого роста и метастазирования. Его использование в сочетании с доксорубицином также помогает уменьшить повреждение тканей, снижая негативное влияние на эпителий бронхов. Эти свойства ТС-13 открывают перспективы для смягчения побочных эффектов и повышения эффективности стандартных химиотерапевтических схем.

Ключевые слова: доксорубицин, противоопухолевая терапия, метастазирование, Keap1/Nrf2/ARE, ТС-13.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины с использованием оборудования ЦКП «Современные оптические системы».

Автор для переписки. Серых А.Е., e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Для цитирования. Серых А.Е., Храпова М.В., Петрова Е.С., Ромах Л.П., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Назначение синтетического монофенола ТС-13 совместно с доксорубицином усиливает антимитотический эффект и минимизирует побочное действие цитостатика при моделировании опухолевого роста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):200–2011. doi: 10.18699/SSMJ20250619

Combined administration of synthetic monophenol TS-13 with doxorubicin enhances the antimitotic effect and mitigates adverse effects of the cytostatic in tumor growth model

A.E. Serykh[1], M.V. Khrapova[1], E.S. Petrova[1], L.P. Romakh[1], N.V. Kandalintseva[2], E.B. Menshchikova[1]

[1] *Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine*
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

[2] *Novosibirsk State Pedagogical University*
630126, Novosibirsk, Vilyuiskaya st., 28

Abstract

Chemotherapy toxicity and tumor chemoresistance remain major challenges in modern oncology. One promising strategy to improve therapeutic efficacy and reduce adverse effects is the use of redox-active compounds that attenuate oxidative stress, in particular by activating the antioxidant-responsive Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway. The aim of this study was to evaluate the effects of the synthetic monophenol TS-13, which exhibits both direct and indirect antioxidant activity, on the development and metastasis of Lewis lung carcinoma in mice. **Material and methods.** A total of 106 female C57BL mice were randomized into 12 groups. For one month, some groups received oral administration of TS-13 or the reference compound *tert*-butylhydroquinone (tBHQ) (100 mg/kg). Subsequently, selected groups were implanted intramuscularly with 2×105 Lewis lung carcinoma cells. Some animals then received two injections of doxorubicin (total dose 8 mg/kg). After 7 weeks, tumor and lung tissues were processed for standard histological analysis. Tumor growth activity was assessed by counting mitotic figures, and the general morphological characteristics of tumor and lung tissues were described. **Results.** Both doxorubicin and TS-13 demonstrated marked antimitotic effects, which were further enhanced by their combined administration. Combination therapy with cytostatic and TS-13 more effectively suppressed metastatic activity and reduced the overall area of tumor lesions in the lungs compared to monotherapy with doxorubicin, TS-13, or tBHQ. Administration of either TS-13 or tBHQ equally inhibited the development of lung metastases, reducing the number of tumor cells and the formation of large metastatic foci. Notably, the use of TS-13 in combination with doxorubicin partially restored the integrity of the bronchial epithelium. **Conclusions.** The synthetic monophenol TS-13, acting as both a direct antioxidant and an activator of the Keap1/Nrf2/ARE pathway, demonstrates potential for optimizing anticancer therapy by enhancing the effect of doxorubicin and suppressing tumor growth and metastasis. In addition, its combined use with doxorubicin helps reduce tissue damage and mitigates the adverse impact on the bronchial epithelium. These properties of TS-13 highlight its prospects for reducing side effects and improving the efficacy of standard chemotherapy regimens.

Key words: doxorubicin, antitumor therapy, metastasis, Keap1-Nrf2-ARE, TS-13.

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 Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine using the equipment of the Center for Collective Use «Modern Optical Systems».

Correspondence author. Serykh A.E., e-mail: rasiel1996@yandex.ru

Citation. Serykh A.E., Khrapova M.V., Petrova E.S., Romakh L.P., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B Combined administration of synthetic monophenol TS-13 with doxorubicin enhances the antimitotic effect and mitigates adverse effects of the cytostatic in tumor growth model. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):200–211. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250619

Введение

Проблема развития злокачественных новообразований не теряет своей актуальности в силу высокой частоты встречаемости и тяжелых последствий для здоровья человека, при этом до сих пор, во всем мире, рак легких сохраняет лидирующие позиции среди онкологических заболеваний по показателям летальности. Так, в 2022 г. на его долю приходилось 18,7 % случаев смерти от всех видов рака [1]. Особую значимость эта про-

блема приобретает в Российской Федерации, где в настоящее время рак легких занимает четвертое место среди основных причин смертности [2]. В условиях высокой летальности заболевания особое внимание уделяется изучению патогенетических процессов, которые могут помочь определить наиболее подходящие мишени для терапии.

Развитие опухолей сопровождается дисбалансом между генерацией активных форм кислорода (АФК) и работой механизмов антиоксидантной защиты организма – окислительным стрессом [3, 4]. В результате многочисленных исследований, посвященных взаимосвязи между развитием рака и окислительным стрессом, выявлены два ключевых аспекта, отражающих проявление закона единства и борьбы противоположностей: во-первых, окислительный стресс играет важную роль в возникновении и прогрессировании опухоли, а во-вторых, он же может быть использован для инициации гибели раковых клеток [5]. Обе концепции очень сложны и основаны на тонком взаимодействии множества параметров. Предполагается, что первостепенное значение играют факторы, связанные с АФК: их природа, стационарная концентрация и локализация. Так, гиперпродукция АФК нарушает клеточный гомеостаз и закономерно способствует потере нормальных клеточных функций, что связано с возникновением, развитием и метастазированием различных типов опухолей [6], в том числе карцином легких.

Существуют различные сигнальные пути, активность которых изменяется в условиях нарушения редокс-баланса, такие как p53, RB1, APC, Keap1/Nrf2/ARE [7], при этом последняя признается ключевым регулятором изменений клеточного метаболизма, индуцированных стрессом, в том числе окислительным [8]. Она включает в себя Nrf2 (транскрипционный фактор 2 семейства NFE) и его ингибитор Keap1, который связывается с Nrf2 и подготавливает его к убиквитинированию и протеасомной деградации, поддерживающей концентрацию фактора в клетках на низком уровне. Под воздействием окислительного стресса нарушается способность Keap1 убиквитинировать Nrf2, что способствует накоплению последнего, усилению перемещения в ядро и активации различных генов-мишени в результате связывания с регуляторной последовательности ARE [4, 8]. Индукция транскрипции этих генов, кодирующих различные антиоксидантные и транспортные белки, ферменты детоксикации, шапероны, факторы роста и их рецепторы, направлена на восстановление редокс-баланса и гомеостаза в целом [9]. В то же время аналогичная неоднозначность в отношении опухолевого роста присуща и системе Keap1/Nrf2/ARE, активация которой может и способствовать онкогенезу, и угнетать развитие и прогрессирование неоплазий [10, 11]. Так, проводимые в настоящее время клинические исследования направлены как на ингибирование Nrf2-зависимого пути (плоскоклеточный рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников, рак эндометрия), так и на его стимулирование (распространенный или метастатический гормон-рецептор-положительный HER2-негативный рак молочной железы, острый лимфобластный лейкоз) [12].

Основываясь на данных, полученных в предыдущих работах [13, 14], мы предполагаем, что синтезированный нами монофенол 3-(3'-трет-бутил-4›-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13) не только оказывает непосредственное антиоксидантное и антирадикальное действие, но и является активатором системы Keap1/Nrf2/ARE. Цель настоящего исследования — оценить влияние ТС-13 на развитие и метастазирование карциномы легких Льюис у мышей как модели опухолевого роста.

Материал и методы

Работа выполнена на 2-месячных самках мышей линии C57BL, полученных из ЦКП «Виварий конвенциональных животных» Института цитологии и генетики СО РАН. 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 8–10 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 № 18 от 09.06.2025).

Водорастворимый серосодержащий фенол ТС-13 синтезирован в НИИ химии антиоксидантов (г. Новосибирск) как описано ранее [15], в качестве препарата сравнения использовали схожий по структуре антиоксидант и прототипический индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE трет-бутилгидрохинон (tBHQ) (Sigma-Aldrich, США), в качестве противоопухолевого препарата – доксорубицин (Dox) (Pfizer, США), один из наиболее часто используемых цитостатиков. Штаммы опухолевых клеток карциномы легких Льюис (LLC) получены из банка клеточных культур НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск).

На начало эксперимента формировали 12 экс-

Таблица 1. *Схема распределения групп мышей в эксперименте (n = 106)*
Table 1. *Experimental groups allocation scheme (n = 106)*

Номер группы	1 $n=10$	2 $n=10$	3 $n=8$	4 $n=10$	5 $n=10$	6 $n=10$	7 $n=8$	8 $n=8$	9 $n=8$	10 $n=8$	11 $n=8$	12 $n=8$
LLC	+	+	–	–	+	+	–	–	+	+	–	–
Dox	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+	–	+
TC-13	–	–	–	–	+	+	+	+	–	–	–	–
tBHQ	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+

периментальных групп (табл. 1) с выравниванием средней массы тела на клетку (19,4 г), в каждую входило 8–10 мышей. Всего в эксперименте использовано 106 животных. Общая длительность эксперимента оставила семь недель.

В течение четырех недель с начала эксперимента всем мышам ежедневно с помощью зонда перорально вводили либо питьевую воду, либо суспензию tBHQ (100 мг/кг массы тела), либо раствор TC-13 (100 мг/кг массы тела). Затем животным из соответствующих распределению групп в верхнюю треть бедра внутримышечно имплантировали взвесь клеток LLC в 0,1 мл 0,9%-го раствора NaCl в дозе 2×10^5 клеток/мышь. По прошествии недели соответствующим группам (см. табл. 1) двукратно, с интервалом в неделю, вводили Dox в кумулятивной дозе 8 мг/кг массы тела, остальным – изотонический раствор NaCl.

Животных выводили из эксперимента путем быстрой декапитации. Ткани опухоли и легких фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине. После стандартной гистологической обработки получали парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. Подсчитывали количество фигур митозов, как нормальных, так и патологических, на площади, составляющей суммарно не менее 1 мм^2. Для тканей опухоли и легких приводили гистоморфологическое описание.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе Statistica 12. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью тестов Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка, анализа гистограммы. Данные представлены в виде медианы с межквартильными интервалами. Статистическую значимость различий между группами определяли при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни, для попарного сравнения независимых групп с применением поправки Хольма-Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

У мышей, получавших инъекции Dox, уменьшалось количество митозов в ткани опухоли. Монотерапия TC-13 также оказывала антимитотическое действие, при этом назначение комбинации Dox + TC-13 статистически значимо усиливало эффект цитостатика (рис. 1). Различия между всеми группами с терапией и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$). Введение tBHQ подобного действия не оказывало ни в монорежиме, ни при комбинировании с Dox (данные не представлены).

Ткань первичного опухолевого узла (рис. 2, *а*) представлена крайне полиморфными, атипичными клетками. Заметно большое количество митозов, как нормальных, так и с патологическими фигурами (рис. 2, *б*). Наблюдаются обширные зоны кровоизлияний, отека и некроза. При этом зоны деструкции не имеют четкого расположения и в большинстве полей зрения окружают опухолевые узлы. Хроматин гетерогенен, в ча-

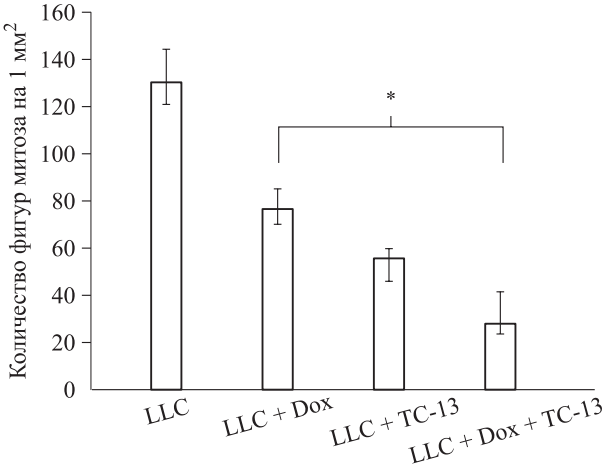


Рис. 1. *Количество фигур митоза в ткани общей площадью 1 мм² (данные представлены для наиболее значимых групп)*

Fig. 1. *Number of mitotic figures per 1 mm² of tissue (data are presented for the most relevant groups)*

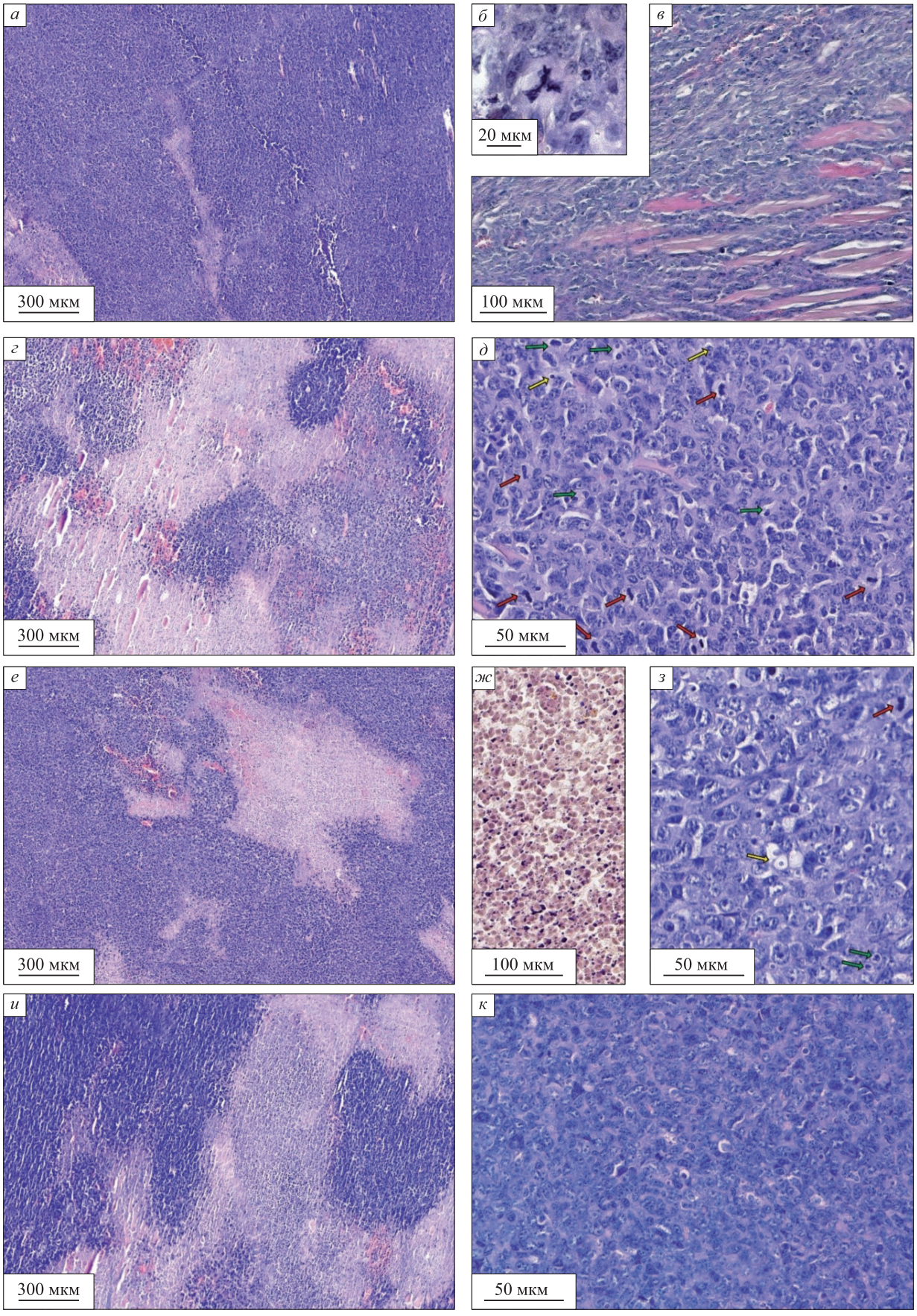


Рис. 2. *Опухолевая ткань: группа LLC (а – общий вид, б – трехполюсной патологический митоз, в – прораста-*

ние опухолей ткани в мышечные волокна), группа LLC + Dox (г – общий вид, д – клетки опухолевой ткани, красные стрелки – митоз, желтые стрелки – кариопикноз, зеленые стрелки – очаговое просветление цитоплазмы), группа LLC + ТС-13 (е – общий вид, ж – скопление апоптотических телец, з – клетки опухолевой ткани, красные стрелки – митоз, желтые стрелки – кариолизис, зеленые стрелки – кариопикноз), группа LLC + Dox + ТС-13 (и – общий вид, к – клетки опухолевой ткани). Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. *Tumor tissue: LLC group (а – general view, б – tripolar pathological mitosis, в – tumor invasion into muscle fibers), LLC + Dox group (г – general view, д – tumor cells; red arrows – mitosis, yellow arrows – karyopyknosis, green arrows – focal cytoplasmic clearing), LLC + TC-13 group (е – general view, ж – accumulation of apoptotic bodies, з – tumor cells; red arrows – mitosis, yellow arrows – karyolysis, green arrows – karyopyknosis), LLC + Dox + TC-13 group (и – general view, к – tumor cells). Hematoxylin and eosin staining*

сти клеток неравномерная конденсация по типу «соль с перцем». Определяется агрессивная инфильтрирующая инвазия опухолевыми клетками подлежащей поперечно-полосатой мускулатуры (рис. 2, *в*). В образцах опухолевой ткани в группе LLC + Dox (рис. 2, *г*) отмечаются выраженные очаги субтотального некроза, занимающие более 60 % всей площади препаратов. В сохранившихся клетках опухоли (рис. 2, *д*) наблюдается очаговое просветление цитоплазмы и ядер, цитолизис, кариопикноз, кариорексис, краевая конденсация хроматина; присутствует небольшое количество апоптотических телец. Число митозов заметно уменьшилось. Опухолевые клетки за счет перицеллюлярного отека расположены более разреженно.

У мышей группы LLC + ТС-13 (рис. 2, *е*) отмечается наличие сливных очагов некроза, митозы единичные, не в каждом поле зрения, сохраняется выраженный полиморфизм ядер, при этом видна выраженная конденсация хроматина. Наблюдаются обширные скопления апоптотических телец (рис. 2, *ж*). Хорошо заметны цитоплазматические вакуоли, внутриядерные включения, уменьшение ядерно-цитоплазматического индекса, литические остатки клеток (рис. 2, *з*). Срез выглядит разреженным за счет перицелюллярного отека, просматриваются мышечные волокна. Зоны некроза в опухолевой ткани в группе LLC + Dox + ТС-13 (рис. 2, *и*) носят мозаичный характер. В клетках опухоли заметно снизился ядерно-цитоплазматический индекс, отсутствует выраженный полиморфизм ядер, митозы обнаруживаются не в каждом поле зрения (рис. 2, *к*).

В соответствии с нормальным строением легких мышей, в интактной группе (рис. 3, *а*) большую часть паренхимы легких занимают альвеолы, между которыми располагаются бронхи разного калибра, сопровождаемые артериями. Альвеолы выстланы уплощенным альвеолярным эпителием. Межальвеолярные перегородки состоят из тонких соединительнотканных волокон; некоторые перегородки утолщены за счет незначительного количества лейкоцитов. Бронхи выстланы однослойным многорядным призматическим эпителием с гиперхромными ядрами. Границы между эпителиоцитами практически неразличимы, базальная мембрана контурируется не везде.

В группе LLC (рис. 3, *б*) практически у всех мышей как в правом, так и в левом легком наблюдаются от одного до нескольких метастазов. Цитологическая характеристика опухолевых клеток аналогична таковой в первичной опухоли: солидно-гистиоидное строение, высокая митотическая активность, ядерный полиморфизм и атипия. Выраженной дистрофии и очагов некроза не обнаружено. Крупные плотные очаги метастазов с выраженным перифокальным воспалением. Межальвеолярные перегородки резко утолщены за счет скопления опухолевых клеток. В респираторном отделе наблюдается ателектаз. В инфильтратах межальвеолярных перегородок практически отсутствует лейкоцитарный компонент. Метастазы опухоли в легочной ткани в группе LLC + Dox (рис. 3, *в*) подвержены тем же изменениям, что и первичная опухоль: наблюдаются сливные некрозы, расположение метастазов более разреженное, сами очаги менее солидные, чем в интактной группе.

Метастазы в легких группы LLC + ТС-13 (рис. 3, *г*) приобрели очаговый характер, располагаются в виде паравазальных и перибронхиальных муфт. В значительной части опухолевых клеток отмечаются признаки апоптоза. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет инфильтрации как опухолевыми клетками, так и большим количеством лейкоцитов с явным преобладанием лимфоцитов. Заметно увеличение количества резидентных макрофагов по сравнению с предыдущими группами. Аналогичная картина характерна для препаратов группы LLC + tBHQ. В легких мышей группы LLC + Dox + ТС-13 наблюдается восстановление структуры ткани, близкой к нормальной, отмечается существенное снижение площади полей ателектазов (рис. 3, ***д***). Скопления опухолевых клеток в небольшом количестве присутствуют в основном паравазаль-

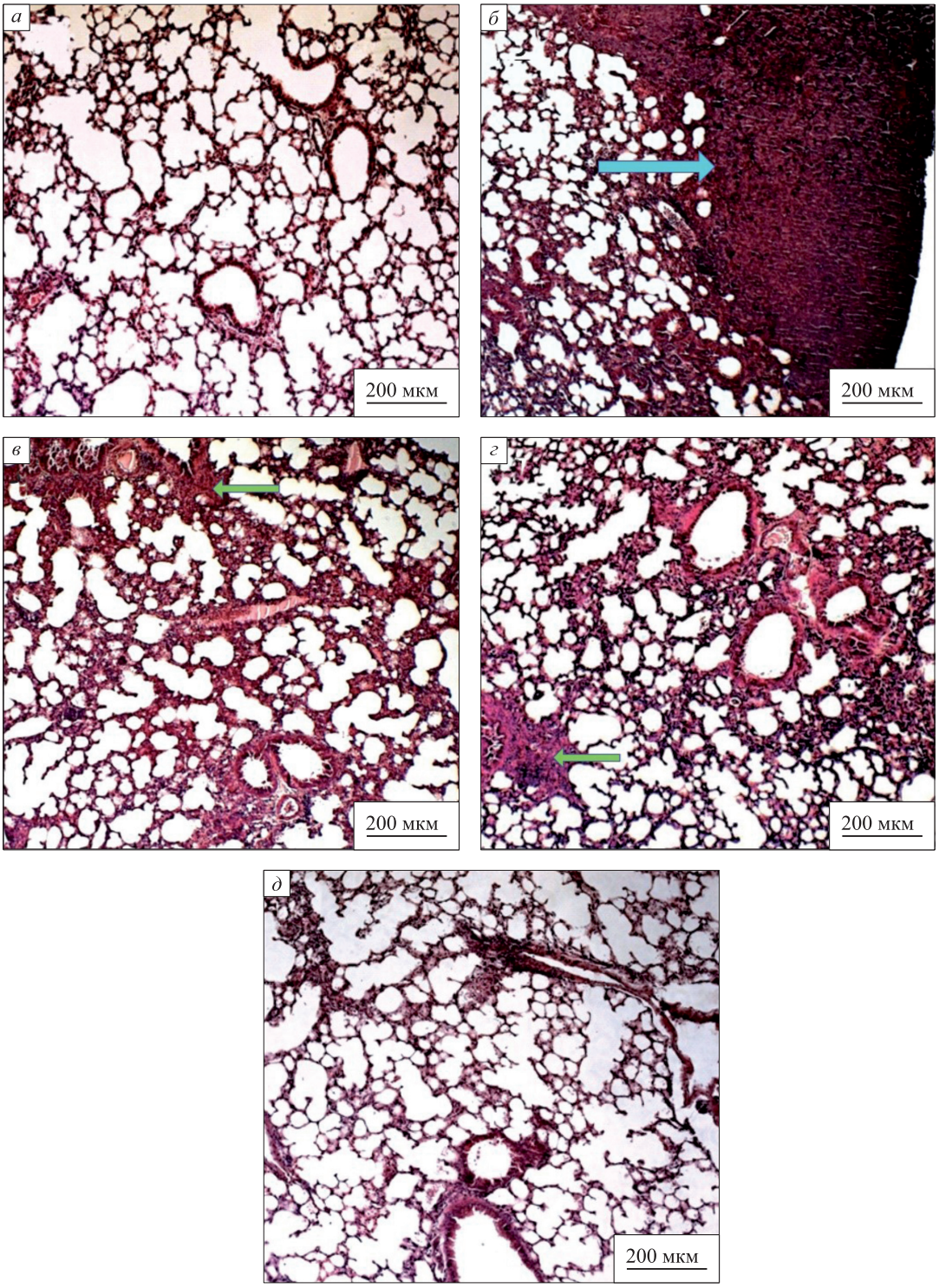


Рис. 3. *Общий вид ткани легких: интактные животные (а), группа LLC (б; бирюзовая стрелка – крупный метастаз), группа LLC + Dox (в; зеленая стрелка – утолщение межальвеолярных стенок за счет опухолевых клеток), группа LLC + ТС-13 (г; зеленая стрелка – утолщение межальвеолярных стенок за счет опухолевых клеток), группа LLC + Dox + ТС-13 (д). Окраска гематоксилином и эозином. Шкала: 200 мкм*

Fig. 3. *General view of lung tissue: intact animals (a), LLC group (б; cyan arrow – large metastasis), LLC + Dox group (в; green arrow – thickening of interalveolar septa due to tumor cells), LLC + TC-13 group (г; green arrow – thickening of interalveolar septa due to tumor cells), LLC + Dox + TC-13 group (д). Hematoxylin and eosin staining. Scale bar: 200 μm*

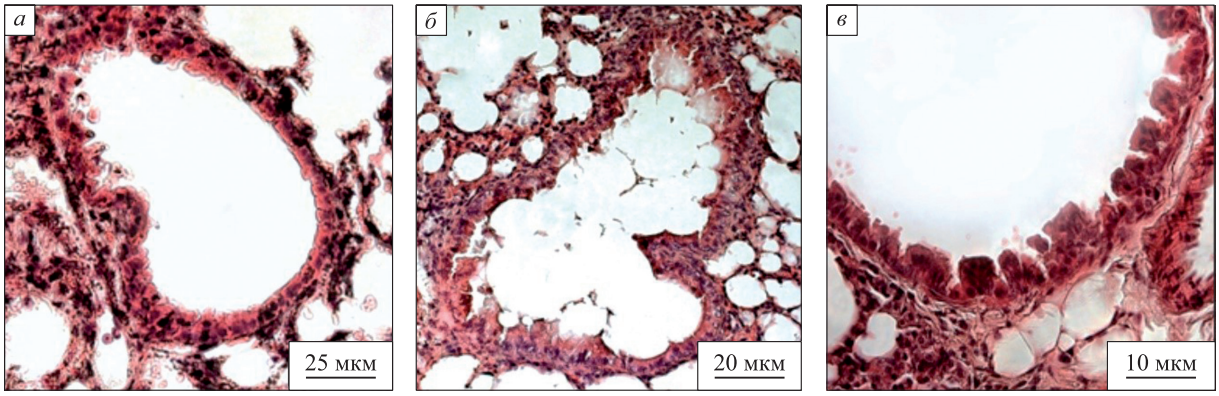


Рис. 4. *Морфология эпителиальной выстилки бронхов: интактная ткань легкого, однослойный многорядный призматический эпителий (а); группа LLC + Dox, деструкция эпителия, десквамация, нарушение клеточных контактов (б); группа LLC + Dox + ТС-13, частичное восстановление эпителиального слоя, снижение степени десквамации (в). Окраска гематоксилином и эозином*

Fig. 4. *Morphology of bronchial epithelial lining: intact lung tissue, normal pseudostratified columnar epithelium (a); group LLC + Dox, epithelial disruption, desquamation, loss of intercellular contacts (б); group LLC + Dox + TS-13, partial restoration of epithelial structure, reduced desquamation (в). Hematoxylin and eosin staining*

но, большая часть межальвеолярных перегородок схожа с таковыми у животных интактной группы. Сохраняется большое количество макрофагов.

При анализе тканей всех групп отмечена дискомплексация (нарушение нормального соотношения клеточных элементов органов и тканей) в эпителиальной выстилке бронхов. В легких мышей контрольной группы (рис. 4, *а*) мы видим нормальный однослойный многорядный призматический эпителий, свойственный для выстилки бронх малого и среднего калибра. При терапии Dox (рис. 4, *б*) эпителий приобретает неправильную форму: резко меняется морфология эпителиоцитов, происходит очевидное нарушение контактов между ними, некоторые бронхи частично лишены эпителиальной выстилки, а эпителиальные клетки пластами или разрозненно лежат в их просвете, что указывает на начало процесса десквамации. Однако при дополнении терапии монофенолом ТС-13 (рис. 4, *в*) происходит частичное восстановление структуры эпителиальной выстилки, отсутствие эпителиоцитов в просвете бронха, хотя контакты между клетками по-прежнему фрагментарно нарушены.

Обсуждение

Статистически значимое уменьшение числа митозов в группе LLC + Dox закономерно объясняется молекулярным действием Dox: ингибирование топоизомеразы II приводит к нерепарируемым повреждениям ДНК, что активирует p53-опосредованный клеточный ответ с блокадой в G2/M-фазе цикла и подавлением митотического деления [16]. Значительное снижение количества митозов и, что особенно важно, увеличение площадей зон некроза/апоптоза в группе LLC + Dox + ТС-13 по сравнению с группами с изолированной терапией Dox и ТС-13 убедительно свидетельствует о взаимном усилении их эффекта. Механизм, лежащий в его основе, вероятно, связан с контекстно-зависимой двойной ролью активации Nrf2. Так, в нормальных тканях, на примере бронхиального эпителия, ТС-13, опосредовано активируя антиоксидантный ответ через путь Keap1/Nrf2/ARE, защищает клетки от окислительного стресса, индуцированного Dox. Это подтверждается частичным восстановлением эпителия бронхов по сравнению с выраженной десквамацией при монотерапии Dox, что согласуется с цитопротекторной функцией Nrf2, описанной в моделях химиотерапевтического повреждения [17, 18].

Однако в опухолевых клетках ситуация кардинально отличается. Как сказано выше, сигнальная система Keap1/Nrf2/ARE играет в канцерогенезе двойственную роль. Генетические мутации, которые приводят к гиперактивации Nrf2, обнаруживаются в 20–30 % случаев рака легких [19], на моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что при немелкоклеточном раке легкого ингибирование системы Keap1/Nrf2/ARE усиливает ферроптоз [20], митофагию и угнетение биогенеза мито-

хондрий опухолевых клеток [21], снижает резистентность к цисплатину [22]. В то же время на сегодняшний день не представлено ни одного сообщения о том, что активации Nrf2-зависимого пути самой по себе достаточно для инициирования опухолеобразования [23], и активно обсуждается вопрос о целесообразности его усиления для нивелирования побочного действия химиотерапии [24, 25]. Индукция системы Keap1/Nrf2/ARE способствует выживанию опухолевых клеток, предотвращая их запрограммированную гибель за счет активации ферментов, отвечающих за детоксикацию [26]. Однако, как показано в нашей работе, в условиях выраженного окислительного стресса [27] дополнительная активация Nrf2 под действием ТС-13 на фоне прооксидантного действия Dox [28] приводит к массовой гибели клеток первичной опухоли.

Таким образом, выявленные гистологические изменения, в частности признаки активированного апоптоза и структурной деградации опухолевой ткани, согласуются с предполагаемым механизмом действия ТС-13, связанным с его способностью активировать путь Keap1/Nrf2/ARE. Данный механизм подтверждает также улучшение морфологической картины при назначении мышам-опухоленосителям tBHQ, хотя данное вещество не продемонстрировало значимого антимитотического действия.

Хотя некроз является характерной чертой агрессивных карцином вследствие их быстрого роста и недостаточной васкуляризации, значительное увеличение его площади именно в группе комбинированной терапии указывает на принципиально иной механизм, связанный с индуцированным метаболическим стрессом. Возможно, опосредованная ТС-13 активация Nrf2-зависимого пути в опухолевых клетках индуцирует повышенное поглощение цистеина и синтез восстановленной формы глутатиона GSH, а также изменение метаболизма серы [29]. Одновременно можно допустить, что образование хинонной формы ТС-13 в условиях окислительного стресса способствует модификации за счет образования дисульфидных связей не только молекулы Keap1 (что и является одним из основных механизмов индукции системы Keap1/Nrf2/ARE), но и адениннуклеотидного транспортера ANT, тем самым приводя к формированию митохондриальных пор высокой проводимости и запуску программируемой гибели клеток [30, 31].

Активация Nrf2 также увеличивает выработку NADPH и перенаправляет глюкозу на синтез NADH [32], однако в условиях исходно высокого базального уровня транскрипционного фактора в опухолевых клетках этот дополнительный приток нарушает редокс-баланс, вызывает окислительный стресс, формируя метаболическую уязвимость при раке легких. Одновременное действие Dox, продуцирующего АФК и нарушающего регенерацию глутатиона (например, через истощение NADPH, необходимого для восстановления окисленного глутатиона) [33], сопровождается критическим коллапсом антиоксидантной системы, морфологические признаки которого (вакуолизация цитоплазмы, краевая конденсация хроматина) хорошо видны на гистологических препаратах. Результирующие усиление окислительного стресса превышает порог выживаемости клеток и приводит к наблюдаемому усилению апоптоза и некроза. Этот эффект наиболее выражен в группе LLC + Dox + ТС-13, где наблюдалось максимальное снижение митозов и наибольшая площадь некрозов.

Заключение

Монофенол ТС-13 оказывает выраженное влияние на морфофункциональное состояние опухолевой ткани у мышей с карциномой легких Льюис. На фоне введения ТС-13 как в монорежиме, так и в сочетании с цитостатиком в опухоли наблюдались значительные морфологические изменения, отражающие усиление цитотоксического эффекта. Среди них – уменьшение количества митотических фигур, увеличение числа апоптотических тел и расширение зон некроза. Особенно выраженные эффекты выявлены при комбинированном воздействии ТС-13 и Dox, что указывает на потенцирование противоопухолевого действия цитостатика при совместном применении с исследуемым соединением. Клинически значимо, что выраженный противоопухолевый эффект сочетался с частичным восстановлением бронхиального эпителия, что указывает на потенциал ТС-13 для избирательного снижения цитотоксичности Dox – одного из основных ограничений его применения. Выявленные гистологические изменения согласуются с предполагаемым механизмом действия ТС-13, связанным с его способностью активировать путь Keap1/Nrf2/ARE.

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что антиоксидантные и регуляторные свойства ТС-13 вносят вклад в усиление терапевтического эффекта Dox, снижая при этом токсичность цитостатика за счет нормализации редокс-баланса в ткани. Эти сведения позволяют заложить основу для разработки новых комбинированных схем лечения злокачественных новообразований, в том числе агрессивных типов рака легкого, направленных на использование метабо-

лической уязвимости опухолевых клеток.

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. Collaborators GBDCoD. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2100–2132. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2

3. Klaunig J.E. Oxidative stress and cancer. *Curr. Pharm. Des*. 2018;24(40):4771-4778. doi: 10.2174/1381612825666190215121712

4. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. *Сиб. науч. мед. ж.* 2019;39(2):11–26. doi: 10.15372/SSMJ20190202

Zenkov N.K., N.K., Kozhin P.M., Vcherashnyaya A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Features of redox regulation in tumor cells. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(2):11–26. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190202

5. Azmanova M., Pitto-Barry A. Oxidative stress in cancer therapy: friend or enemy? *Chembiochem*. 2022;23(10):e202100641. doi: 10.1002/cbic.202100641

6. Saikolappan S., Kumar B., Shishodia G., Koul S., Koul H.K. Reactive oxygen species and cancer: A complex interaction. *Cancer Lett*. 2019;452:132–143. doi: 10.1016/j.canlet.2019.03.020

7. Iqbal M.J., Kabeer A., Abbas Z., Siddiqui H.A., Calina D., Sharifi-Rad J., Cho W.C. Interplay of oxidative stress, cellular communication and signaling pathways in cancer. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):7. doi: 10.1186/s12964-023-01398-5

8. Hasan S.K., Jayakumar S., Espina Barroso E., Jha A., Catalano G., Sandur S.K., Noguera N.I. Molecular targets of oxidative stress: Focus on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 function in leukemia and other cancers. *Cells*. 2025;14(10):14100713. doi: 10.3390/cells14100713

9. Morgenstern C., Lastres-Becker I., Demirdogen B.C., Costa V.M., Daiber A., Foresti R., Motterlini R., Kalyoncu S., Arioz B.I., Genc S., … Copple I.M. Biomarkers of Nrf2 signalling: Current status and future challenges. *Redox Biol.* 2024;72:103134. doi: 10.1016/j.redox.2024.103134

10. 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 tumor growth *in vivo*. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):128-137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240612

11. Chen F., Xiao M., Hu S., Wang M. Keap1-Nrf2 pathway: a key mechanism in the occurrence and development of cancer. *Front. Oncol.* 2024;14:1381467. doi: 10.3389/fonc.2024.1381467

12. Yang X., Liu Y., Cao J., Wu C., Tang L., Bian W., Chen Y., Yu L., Wu Y., Li S., Shen Y., Xia J., Du J. Targeting epigenetic and post-translational modifications of NRF2: key regulatory factors in disease treatment. *Cell Death Discov.* 2025;11(1):189. doi: 10.1038/s41420-025-02491-z

13. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Павлов В.С., Ромах Л.П., Храпова М.В., Серых А.Е., Грицык О.Б., Кандалинцева Н.В. Влияние новых водорастворимых фенольных антиоксидантов на активность NRF2-подконтрольных ферментов, систему глутатиона и транслокацию NRF2 в ядро. *Сиб. науч. мед. ж.* 2020;40(6):58–69. doi: 10.15372/SSMJ20200606

Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Pavlov V.S., Romakh L.P., Khrapova M.V., Serykh A.E., Gritsyk O.B., Kandalintseva N.V. Effect of new water-soluble phenolic antioxidants on the activity of Nrf2-driven enzymes, glutathione system, and Nrf2 translocation into the nucleus. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(6):58–69. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200606

14. Храпов С.Е., Кожин П.М., Храпова М.В., Серых А.Е., Ромах Л.П., Павлов В.С., Чечушков А.В., Хольшин С.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Повышение экспрессии генов аутофагии и NRF2-зависимого сигнального пути новыми монофенольными антиоксидантами зависит от их структуры. *Сиб. науч. мед. ж.* 2021;41(3):25–31. doi: 10.18699/SSMJ20210303

Khrapov S.E., Kozhin P.M., Khrapova M.V., Serykh A.E., Romakh L.P., Pavlov V.S., Chechushkov A.V., Kholshin S.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Increased expression of autophagy and Nrf2-dependent signaling pathway genes by new monophenolic antioxidants depends on their structure. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(3):25–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210303

15. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинце-

ва Н.В., Олейник А.С., Просенко А.Е., Гусаченко О.Н., Шкляева О.А., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений. *Биохимия. 2007;72(6):790–798.*

Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Oleynik A.S., Prosenko A.E., Gusachenko O.N., Shklyaeva O.A., Vavilin V.A., Lyakhovich V.V. Antioxidant and anti-inflammatory properties of new water-soluble sulfur-containing phenolic compounds. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow)*. 2007;72(6):790–798. [In Russian].

16. Kciuk M., Gielecinska A., Mujwar S., Kolat D., Kaluzinska-Kolat Z., Celik I., Kontek R. Doxorubicin-an agent with multiple mechanisms of anticancer activity. *Cells*. 2023;12(4):12040659. doi: 10.3390/cells12040659

17. Rojo de la Vega M., Chapman E., Zhang D.D. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell*. 2018;34(1):21–43. doi: 10.1016/j.ccell.2018.03.022

18. Jiang X.S., Cai M.Y., Li X.J., Zhong Q., Li M.L., Xia Y.F., Shen Q., Du X.G., Gan H. Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway protects against palmitic acid-induced renal tubular epithelial cell injury by ameliorating mitochondrial reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:939149. doi: 10.3389/fmed.2022.939149

19. Bae T., Kwak M.K. Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway and its interplay with oncogenes in lung tumorigenesis. *J. Cancer Prev*. 2024;29(4):89–98. doi: 10.15430/JCP.24.021

20. Guo L., Zhang J., Li Y., Gao Y., Huang J., Liu M., Li J., Chai W., Li Y. 3,3'-diindolylmethane induces ferroptosis and inhibits proliferation in non-small-cell lung cancer through the AHR/NRF2/GPX4 axis. *Discov. Oncol*. 2025;16(1):344. doi: 10.1007/s12672-025-02096-z

21. Wang J., Zhuang H., Yang X., Guo Z., Zhou K., Liu N., An Y., Chen Y., Zhang Z., Wang M., … Chang X. Exploring the mechanism of ferroptosis induction by sappanone A in cancer: insights into the mitochondrial dysfunction mediated by NRF2/xCT/GPX4 axis. *Int. J. Biol. Sci*. 2024;20(13):5145–5161. doi: 10.7150/ijbs.96748

22. Mei J., Tian H.X., Zhang X.Y., Chen Y.S., Wang L.Y., Zhang Z., Zhang Y.L., Rong D.C., Zeng J., Dong M., … Zhang W. Heme oxygenase 1 (HO-1) is a drug target for reversing cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *J. Adv. Res*. 2025;S2090-1232(25)00347-9. doi: 10.1016/j.jare.2025.05.033

23. Occhiuto C.J., Moerland J.A., Leal A.S., Gallo K.A., Liby K.T. The multi-faceted consequences of Nrf2 activation throughout carcinogenesis. *Mol. Cells*. 2023;46(3):176–186. doi: 10.14348/molcells.2023.2191

24. Lin L., Wu Q., Lu F., Lei J., Zhou Y., Liu Y., Zhu N., Yu Y., Ning Z., She T., Hu M. Nrf2 signaling pathway: current status and potential therapeutic targetable role in human cancers. *Front. Oncol*. 2023;13:1184079. doi: 10.3389/fonc.2023.1184079

25. Tian Y., Tang L., Wang X., Ji Y., Tu Y. Nrf2 in human cancers: biological significance and therapeutic potential. *Am. J. Cancer Res*. 2024;14(8):3935–3961. doi: 10.62347/LZVO6743

26. Jenkins T., Gouge J. Nrf2 in cancer, detoxifying enzymes and cell death programs. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):10071030. doi: 10.3390/antiox10071030

27. Nakamura H., Takada K. Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions. *Cancer Sci*. 2021;112(10):3945–3952. doi: 10.1111/cas.15068

28. Sritharan S., Sivalingam N. A comprehensive review on time-tested anticancer drug doxorubicin. *Life Sci*. 2021;278:119527. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119527

29. Okazaki K., Papagiannakopoulos T., Motohashi H. Metabolic features of cancer cells in NRF2 addiction status. *Biophys. Rev*. 2020;12(2):435–441. doi: 10.1007/s12551-020-00659-8

30. Imaizumi N., Aniya Y. The role of a membrane-bound glutathione transferase in the peroxynitrite-induced mitochondrial permeability transition pore: formation of a disulfide-linked protein complex. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011;516(2):160–172. doi: 10.1016/j.abb.2011.10.012

31. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Кандалинцева Н.В., Черенкевич С.Н. Индуктор экспрессии ARE-регулируемых генов фенольный антиоксидант ТС-13 вызывает гибель опухолевых клеток через митохондриально-опосредованный путь. *Биофизика.* 2015;60(1):120–128.

Martinovich G.G., Martinovich I.V., Zenkov N.K., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V., Cherenkevich S.N. The ARE gene inducer, phenolic antioxidant TS-13, induces tumor cell death through the mitochondrial pathway. *Biofizika = Biophysics (Moscow).* 2015;60(1):120–128. [In Russian].

32. DeBlasi J.M., DeNicola G.M. Dissecting the crosstalk between NRF2 signaling and metabolic processes in cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):12103023. doi: 10.3390/cancers12103023

33. Korga A., Ostrowska M., Iwan M., Herbet M., Dudka J. Inhibition of glycolysis disrupts cellular antioxidant defense and sensitizes HepG2 cells to doxorubicin treatment. *FEBS Open Bio. 2019;9(5):959–972. doi: 10.1002/2211-5463.12628*

Сведения об авторах:

Серых Анастасия Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Храпова Марина Валерьевна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Петрова Екатерина Сергеевна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru
Ромах Лидия Петровна, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru
Кандалинцева Наталья Валерьевна, д.х.н., ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru
Меньщикова Елена Брониславовна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia E. Serykh, ORCID: 0000-0002-5817-6055, e-mail: rasiel1996@yandex.ru
Marina V. Khrapova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3397-8067, e-mail: marina.khrapova@gmail.com
Ekaterina S. Petrova, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-7640-4867, e-mail: peteka2020@yandex.ru
Lidia P. Romakh, ORCID: 0009-0004-2054-3552, e-mail: ramstein24@mail.ru
Natalya V. Kandalintseva, doctor of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-6022-934X, e-mail: aquaphenol@mail.ru
Elena B. Menshchikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2367-0114, e-mail: lemen7383@mail.ru

Поступила в редакцию 09.07.2025 *Received 09.07.2025*
Принята к публикации 07.11.2025 *Accepted 07.11.2025*

УДК 612.015:599.323.4-001.8 DOI: 10.18699/SSMJ20250620
Оригинальное исследование / Research article

Белоксинтетическая активность пульмональных фибробластов белых крыс при окислительном стрессе

М.Ю. Флейшман, А.А. Сальников, Ю.Б. Малофей

Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Резюме

Пролинсодержащие пептиды обладают широким спектром биологических эффектов, в том числе антиоксидантных. Цель исследования – изучить влияние регуляторных пептидов глипролинового ряда на первичную культуру пульмональных фибробластов белых крыс в нормальных условиях и при окислительном стрессе. **Материал и методы.** На монослои первичной культуры фибробластов новорожденных белых крыс Wistar наносили растворы пептидов в различных дозах с использованием модели окислительного стресса, индуцированного H_2O_2. **Результаты.** После введения в культуральную среду глипролинов фиксировали увеличение площади ядрышек, положительно коррелирующее с возрастанием белоксинтетической активности. При моделировании окислительного стресса в культуре пульмональных фибробластов наблюдали уменьшение площади ядрышек. **Заключение.** Все изученные пептиды (Pro-Gly-Pro-Val в дозах 50, 100 и 500 мкг/л; Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в дозе 100 мкг/л; Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в дозах 100 и 1000 мкг/л) в той или иной степени нивелировали эффект угнетения синтеза белка, возникающий вследствие окислительного стресса. Глипролины обладают протекторными свойствами на клеточном уровне in vitro.

Ключевые слова: пролинсодержащие пептиды, окислительный стресс, пульмональные фибробласты белых крыс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания «Участие регуляторных пептидов глипролинового ряда в поддержании тканевого гомеостаза в физиологических условиях и при развитии патологии» № 124022900081-9.

Благодарности. Коллектив авторов выражает признательность коллективу ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и лично заведующему лабораторией молекулярной фармакологии пептидов, академику РАН, профессору, доктору химических наук Н.Ф. Мясоедову за предоставленные для исследования вещества.

Автор для переписки. Флейшман М.Ю., e-mail: marfl@yandex.ru

Для цитирования. Флейшман М.Ю., Сальников А.А., Малофей Ю.Б. Белоксинтетическая активность пульмональных фибробластов белых крыс при окислительном стрессе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):212–219. doi: 10.18699/SSMJ20250620

Protein-synthetic activity of white rat pulmonary fibroblasts under oxidative stress

M.Yu. Fleishman, A.A. Salnikov, Yu.B. Malofey

Far Eastern State Medical University of Minzdrav of Russia
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo st., 35

Abstract

Proline-containing peptides have a wide range of biological effects, including antioxidant ones. The effect of glyprolines on the protein-synthetic activity of cells was studied using a model of oxidative stress in the primary culture of pulmonate fibroblasts in newborn white rats. The aim of the study was to investigate the effect of regulatory peptides of the glyproline series on the primary culture of white rat pulmonary fibroblasts under normal conditions and under oxidative stress. **Material and methods.** Peptide solutions in various doses were applied to monolayers of primary fibroblast cul-

tures from neonatal white Wistar rats using a model of oxidative stress induced by H_2O_2. **Results.** After the introduction of glyprolins into the culture medium, an increase in the area of the nucleoli was recorded, which positively correlated with an increase in protein-synthetic activity. When modeling oxidative stress in the culture of pulmonary fibroblasts, a decrease in the area of the nucleoli was observed. **Conclusions.** All studied peptides (Pro-Gly-Pro-Val in doses of 50, 100 and 500 mcg/l; Arg-Pro-Gly-Pro and Pro-Gly-Pro-Leu in a dose of 100 μg/l; Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro in doses of 100 and 1000 μg/l), to one degree or another, offset the effect of inhibition of protein synthesis after oxidative stress. Glyprolines have protective properties at the cellular level in vitro.

Key words: proline-containing peptides, oxidative stress, white rat pulmonary fibroblasts.

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

Financing. The study was carried out with the financial support of the state assignment "Participation of glyproline-related regulatory peptides in maintaining tissue homeostasis under physiological conditions and in the development of pathology" No. 124022900081-9

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the Institute staff of Molecular Genetics of the National Research Center Kurchatov Institute and personally to the Head of the Laboratory of Peptide Molecular Pharmacology, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Chemistry N.F. Myasoedov, for providing the substances for research.

Correspondence author. Fleishman M.Yu., e-mail: marfl@yandex.ru

Citation. Fleishman M.Yu., Salnikov A.A., Malofey Yu.B. Protein-synthetic activity of white rat pulmonary fibroblasts under oxidative stress. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):212–219. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250620

Введение

В настоящее время клиницисты наблюдают рост комплексных травматических расстройств, в том числе у участников боевых действий. Любое патологическое состояние, особенно вызванное острым стрессом, сопровождается изменением окислительно-восстановительного баланса на тканевом уровне [1]. Поиск веществ, обладающих протекторными, антиоксидантными свойствами на клеточном уровне *in vitro*, может быть расширен списком пролинсодержащих пептидов, протестированных в актуальном для веществ данного класса диапазоне доз. Пролинсодержащие пептиды, результаты исследования которых приведены в настоящей работе, структурно похожи на некоторые анксиолитические и седативные препараты.

Глипролины – регуляторные пептиды, которые образуются в организме в результате внутри- и экстраклеточного катаболизма коллагена, эластина и родственных белков, а также протеолиза экзогенных белков [2]. Анализ свойств Pro-Gly-Pro и его потенциальных метаболитов – Gly-Pro и Pro-Gly – выявил, что не только Pro-Gly-Pro, но и другие молекулы, включающие пролин и глицин, также проявляют биологическую активность. Это позволило И.П. Ашмарину выдвинуть гипотезу о том, что короткие пептиды, содержащие остатки пролина и глицина, можно отнести к отдельной группе регуляторных пептидов, которую он впоследствии назвал «глипролинами». Включение аминокислотной последовательности Pro-Gly-Pro в структуру синтезируемых активных олигопептидов увеличило период полураспада пептида in vivo, что расширяло возможности применения синтетических аналогов естественных пептидов. Так появился препарат «Семакс»– стабилизированная форма адренокортикотропного гормона [3].

Оригинальные пептиды, содержащие остатки пролина и глицина, привлекают внимание ученых своими потенциальными биологическими эффектами. Исследования, проводимые в различных лабораториях, направлены на изучение влияния глипролинов на нейропротекторные функции, защиту слизистой оболочки желудка, регуляцию воспалительных процессов и процессов регенерации, гемостаз и другие системы организма. Отмечены нейропротекторные свойства глипролинов, гастропротекторный эффект, воздействие на параметры гемостаза, липидный профиль, уровень глюкозы крови [4].

Аминокислоты с разветвлёнными боковыми цепями, к которым относятся лейцин и валин, играют важную роль в синтезе белка, клеточной пролиферации, клеточном метаболизме и активации сигнальных путей [5]. В настоящей работе мы изучали потенциальные стресспротекторные эффекты пролинсодержащих олигопептидов, в том числе содержащих в концевом положении валин и лейцин, ввиду доказанного нами раннее защитного эффекта таких глипролинов, как Pro-Gly-Pro и Arg-Gly-Pro [6].

Цель работы – изучить влияние регуляторных пептидов глипролинового ряда на первичную

культуру пульмональных фибробластов белых крыс в нормальных условиях и при окислительном стрессе.

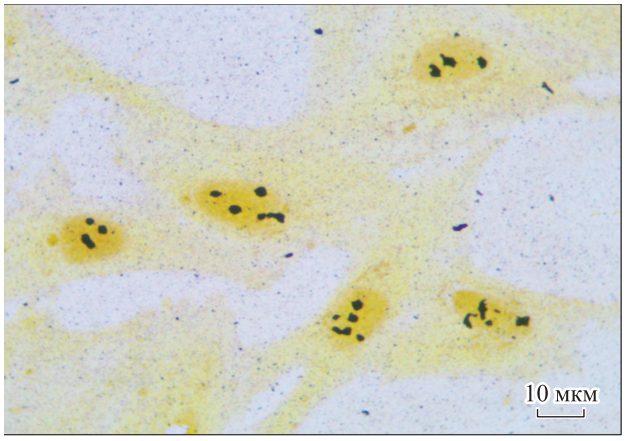
Материал и методы

Исследование проводили на первичной культуре фибробластов 5-го пассажа, полученных от новорожденных белых крыс Wistar. На проведение работ получено заключение локального этического комитета Дальневосточного государственного медицинского университа Минздрава России (протокол № 1 от 15.11.2021). У декапитированных двухдневных крысят извлекали одну долю легкого и помещали в среду DMEM. Через 4 ч биоптаты измельчали с помощью стерильных препаровальных ножниц, помещали в чашку Петри, добавляли коллагеназу поджелудочной железы краба (500 ед/мл, Биолот, Россия) и инкубировали при 37 °С в течение 15 минут в газовой среде с 5 % CO_2. Затем проводили двухкратную отмывку от коллагеназы раствором Хенкса, центрифугировали, переносили материал в культуральные флаконы, добавляли среду DMEM, 10% фетальной бычьей сыворотки и культивировали при 37 °С в газовой среде с 5 % CO_2. В клетки снимали со дна флаконов раствором Трипсин-Версена (1:1), производили всего 5 пассажей (2–3 дня каждый) для получения необходимого количества монослоев. Последний пассаж выполняли на чашки Петри, в которые помещали стерильные предметные стекла. На монослои наносили растворы действующих веществ. Пептиды растворяли в 0,9%-м растворе NaCl и добавляли в культуру 0,5 мл раствора.

Формировали следующие группы: «Интактные» (контрольная группа монослоя фибробластов на питательной среде); NaCl 0,9 % (группа, где вносили в культуральную среду 0,5 мл 0,9% раствора NaCl); H_2O_2 – группа, где добавляли в культуру 0,5 мл H_2O_2 в концентрации 0,5 ммоль/л с экспозицией в течение 1 ч); Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг, Pro-Gly-Pro-Val 100 мкг, Pro-Gly-Pro-Val 500 мкг, Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг, Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг, Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг – группы, где добавляли в культуру соответствующие пептиды в соответствующих концентрациях с экспозицией в течение 9 ч; Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг + H_2O_2, Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг + H_2O_2, Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг + H_2O_2, Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг + H_2O_2, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг + H_2O_2, Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг + H_2O_2 – группы, где добавляли в культуру соответствующие пептиды в соответствующих концентрациях, а через 9 внесили 0,5 мл 0,5 ммоль/л H_2O_2 с экспозицией в течение 1 ч.

Полученные монослои фиксировали 95%-м этанолом, окрашивали азотнокислым серебром по методике AgNOR с докрашиванием гематоксилином. Метод AgNOR основан на взаимодействии серебра с зонами ядрышкообразующих районов (ЯОР), содержащими аргирофильные группы, что приводит к окрашиванию ядрышек в бурый цвет (рисунок). Цитологические тесты показали, что выраженное сродство к нитрату серебра наблюдается только в случае деконденсированного состояния хроматина зон ЯОР – либо транскрибирующегося, либо готового к транскрипции [7]. После окрашивания культур и заключения под покровное стекло подсчитывали площадь ядер и ядрышек фибробластов с использованием программного обеспечения «Флуденситоморфометрия» (ООО «Медицинские компьютерные системы» (МЕКОС)). Увеличение площади ядрышек (размеров зон ЯОР) отражает увеличение белоксинтетической активности клеток [8].

Данные подвергали статистической обработке с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0. После проверки на нормальность распределения по критерию Колмогорова – Смирнова для сравнения показателей групп применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Вычисляли медиану (Me) и 25–75 % межквартильный интервал, данные представляли



Первичная культура фибробластов 5-го пассажа. Окраска методом AgNOR. Группа «Pro-Gly-Pro-Val 1 мг». Увеличение 10×100

Primary culture of fibroblasts of the 5th passage. Staining by the AgNOR method. Group "Pro-Gly-Pro-Val 1 mg" Magnification 10×100

в виде Me [Q1; Q3]. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Добавление в культуральную среду 0,5 мл 0,9%-го раствора NaCl вызывает уменьшение площади ядрышек. Моделирование окислительного стресса путем введения 0,5 мл 0,5 ммоль/л H_2O_2 приводило к уменьшению площади ядер и ядрышек фибробластов по сравнению с интактными клетками и группой «NaCl 0,9 %». В группах Pro-Gly-Pro-Val 100 мкг/л, Pro-Gly-Pro-Val 500 мкг/л и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л площадь ядер была больше, чем в группе «Интактные». Инкубирование фибробластов с веществами Pro-Gly-Pro-Val в дозах 50, 100 и 500 мкг/л, Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в концентрации 100 мкг/л и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Prов дозе 1000 мкг/л приводит к увеличению площади ядрышек по сравнению с интактным контролем, но после воздействия Pro-Gly-Pro-Val в высокой концентрации (1000 мкг/л) наблюдали уменьшение площади ядер и ядрышек (таблица).

При моделировании окислительного стресса в культурах, предварительно обработанных Pro-Gly-Pro-Val в концентрациях 50 и 1000 мкг/л, Arg-Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu в концентрациях 100 мкг/л, а также Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в обеих концентрациях (100 и 1000 мкг/л), наблюдали увеличение площади ядер и ядрышек по сравнению с группами H2O2 и «Интактные». При моделировании окислительного стресса на фоне введения Arg-Pro-Gly-Pro, Pro-Gly-Pro-Leu и Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro в концентрации 100 мкг/л площади ядер фибробластов была больше по сравнению с интактными клетками (см. таблицу).

Увеличение площади ядрышек, сопровождавшееся увеличением белоксинтетической активности, которое мы наблюдали в некоторых экспериментальных группах, может быть обусловлено повышением экспрессии генов, связанных с регуляцией митохондрий через активацию mTORC1 – кодирующих рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма и альфа (PPAR-γ,α), коактиватор альфа-1 (PGC-1α), PPAR-гамма-коактиватор бета-1 (PGC-1β) и митофузины [9–13].Это способствует биогенезу митохондрий,

Площадь ядер и ядрышек клеток первичной культуры пульмональных фибробластов белых крыс, мкм²

Area of nuclei and nucleoli of primary culture cells of white rat pulmonary fibroblasts, μm²

Экспериментальная группа	Площадь ядер	Площадь ядрышек
Интактные	198,76 [162,53;250,65]$^{\#}$	3,19 [2,44; 5,51]$^{\#,\dagger}$
NaCl 0,9%	187,22 [163,01; 227,93]$^{*,\#}$	4,06 [3,05; 5,76]$^{*,\#}$
H_2O_2	159,88 [123,15; 181,31]*,†	2,64 [1,90; 3,71]*,†
Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг/л	212,50 [172,99; 252,79]$^{\#,\dagger}$	3,76 [3,01;5,61]$^{*,\#,\dagger}$
Pro-Gly-Pro-Val 100 мкг/л	228,04 [183,65; 281,40]$^{*,\#,\dagger}$	4,74 [3,29; 6,95]$^{*,\#,\dagger}$
Pro-Gly-Pro-Val 500 мкг/л	235,94 [187,97; 299,35]$^{*,\#,\dagger}$	4,33 [2,84; 6,72]$^{*,\#}$
Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг/л	149,06 [108,83; 205,64]*,†	2,59 [1,72; 3,66]*,†
Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л	198,84 [166,30; 246,49]$^{\#}$	5,18 [3,74; 7,15]$^{*,\#,\dagger}$
Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг/л	206,82 [166,48; 268,52]$^{\#}$	6,96 [4,73; 11,2]$^{*,\#,\dagger}$
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л	237,56 [188,59; 274,71]$^{*,\#,\dagger}$	6,63 [4,47; 9,87]$^{*,\#,\dagger}$
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг/л	211,44 [170,34; 251,82]$^{\#,\dagger}$	6,04 [4,17; 8,17]$^{*,\#,\dagger}$
Pro-Gly-Pro-Val 50 мкг/л + H_2O_2	205,55 [174,65; 239,27]$^{\#}$	4,15 [2,83; 6,49]$^{*,\#}$
Pro-Gly-Pro-Val 1000 мкг/л + H_2O_2	192,32 [139,87; 241,98]$^{\#}$	4,34 [2,56; 6,51]$^{*,\#}$
Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л + H_2O_2	227,77 [176,96; 273,00]$^{*,\#,\dagger}$	6,80 [4,45; 9,89]$^{*,\#,\dagger}$
Pro-Gly-Pro-Leu 100 мкг/л + H_2O_2	220,18 [190,25; 271,04]$^{*,\#,\dagger}$	6,73 [4,96; 10,42]$^{*,\#,\dagger}$
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 100 мкг/л + H_2O_2	226,55 [197,29; 290,97]$^{*,\#,\dagger}$	6,60 [5,04; 9,19]$^{*,\#,\dagger}$
Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro 1000 мкг/л + H_2O_2	195,69 [165,18; 230,66]$^{\#}$	5,99 [4,56; 7,91]$^{*,\#,\dagger}$

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы «Интактные», # – группы «Окислительный стресс», † – группы «NaCl 0,9%».

увеличению общего содержания АТФ в клетке, т. е. окислительному фосфорилированию. Но, возможно, при увеличении концентрации валина, присутствующего в соединении Pro-Gly-Pro-Val, начинается чрезмерная активация митохондрий с увеличением генерации активных форм кислорода (АФК) и снижением синтеза белка [14, 15].

Пептиды могут восстанавливать ионы металлов и выступать в роли ловушек АФК. Это зависит от уникальных физико-химических свойств аминокислот ввиду наличия в их структуре ароматических радикалов и таких функциональных групп, как карбоксильные, сульфгидрильные и аминогруппы [16]. Большинство групп аминокислот может вступать в реакцию с металлами (комплексообразование, хелатирование, восстановление). Например, количество связанного кальция линейно увеличивается с ростом содержания карбоксильных групп, а наиболее вероятными участками связывания являются карбоксильные группы аспарагиновой и глутаминовой кислот. Способность же аминокислот хелатировать ионы металлов переменной валентности может решить проблему дальнейшей генерации АФК в результате реакции Фентона [17, 18]. Наиболее сильно окисляются серосодержащие и ароматические аминокислоты. У валина вблизи хирального атома углерода имеется разветвление радикала, и окисление *изо*-радикала протекает легче, со снижением межмолекулярных взаимодействий благодаря стерическому препятствованию. Предполагается, что антиоксидантная активность пролина обусловлена его низким потенциалом ионизации и структурой пирролидинового кольца, стабилизирующей образующиеся радикалы. Это позволяет пролину выступать в качестве донора электронов, нейтрализующего АФК. Кроме того, он может физически гасить синглетный кислород, способствуя его возвращению в стабильное триплетное состояние без химического окисления [19]. Пролин, накапливаясь в растениях при различных стрессовых воздействиях, оказывает антиоксидантное, мембранопротекторное действие. Можно предположить, что активным центром в процессе взаимодействия с АФК выступает в первую очередь азот и аминогруппы [20].

Предполагается, что низкая молекулярная масса глипролинов и высокое содержание в них гидрофобных и ароматических аминокислот обеспечивают более мощную восстановительную и хелатирующую способность. Другим возможным механизмом антиоксидантного действия является вовлечение аминокислот аргинина, пролина и глицина, как субстратов, в цикл глутатиона. Пролин служит азотистым субстратом для эндогенного синтеза аргинина, глутамата и полиаминов. Короткие пептиды могут действовать через путь Keap1/Nrf2/ARE, при индукции которого повышается экспрессия мРНК антиоксидантных ферментов. Общими предпосылками возможности активации данной сигнальной системы является электрофильность глипролинов и способность модифицировать SH-группы ингибиторного белка Keap1 посредством алкилирования, окисления или восстановления [21].

Предполагается, что пептиды за счет нековалентных связей (водородных, π-связей, гидрофобных взаимодействий) с ферментами могут изменять их активность. Показано, что пептид Phe-Val-Glu-Gly образует водородную связь с остатком Arg143 в активном центре супероксиддисмутазы, который притягивает и стабилизирует супероксидный анион-радикал, что может способствовать повышению активности фермента. Также он взаимодействует с молекулами белка Keap1 с низкой энергией связи, что указывает на потенциал в повышении активности антиоксидантных ферментов и снижении окислительного стресса. Предполагают, что пептиды с массой менее 1 кДа лучше проникают в активный центр фермента или сильнее взаимодействуют с неактивными центрами, препятствуя каталитическому действию и снижая скорость реакции [22]. Пептиды Сето-Шиллера (SS) представляют собой класс катионно-ароматических тетрапептидов, которые эффективны при широком спектре митохондриальных заболеваний и, как считается, воздействуют на митохондриальные мембраны, взаимодействуя с кардиолипином. Терапевтическая активность SS впервые продемонстрирована в исследованиях на клеточных культурах, в которых пептиды показали способность защищать клетки от окислительного стресса, снижая внутриклеточный уровень АФК, поддерживая трансмембранный потенциал и предотвращая перекисное окисление липидов, причем все эти эффекты проявлялись дозозависимым образом. В работе [23] показано, что пептиды SS снижают влияние Ca^{2+} на электростатические характеристики поверхности митохондрий и уменьшают равновесное связывание Ca^{2+} с поверхностью анионных синтетических мембран, которые служат «поглотителем» для двухвалентных катионов.

Аминокислоты, предположительно, проявляют модулирующие эффекты, подобно тиреоидным гормонам. В физиологических концентрациях они обладают анаболическим, гипогликемическим, липолитическим действием за счет активации гликолиза, бета-окисления и др. А в «токсических концентрациях» начинается массивный катаболизм для получения множества субстратов и интенсивное окисление с генераци-

ей АФК, снижением белоксинтетической активности клеток [12, 14, 15].

Введение глипролинов в физиологических условиях не всегда вызывает биологические эффекты, но, на фоне стрессогенных воздействий, мы чаще регистрировали ответные реакции на клеточном уровне (изменение белоксинтетической активности, уровня маркеров пролиферации и апоптоза) [24, 25]. В настоящем исследовании все пептиды в той или иной степени нивелировали цитотоксический эффект перекиси водорода в концентрации 0,5 ммоль/л. Ввиду достаточно длительного (9 ч) присутствия пептида в культуральной среде в неизменном виде и наличия в его структуре химически устойчивых пролиновых остатков, возможно, создаются условия для реализации антиоксидантной активности самих аминокислот (не через рецепторный или другие компоненты).

Схожий антиоксидантный эффект мы наблюдали при изучении глипролинов Pro-Gly-Pro и Arg-Gly-Pro. В физиологических условиях они не оказывали влияния на параметры ЯОР, однако, при добавлении перекиси водорода к культуре, содержащей исследуемые пептиды, наблюдалась коррекция редокс-статуса, сопровождающаяся активацией ДНК-синтетической активности и ингибированием люцигенин-зависимой хемилюминесценции [6]. Предполагают, что одним из механизмов протекторного действия пептидов является их способность выступать экстренными субстратами цикла Кребса (анаплеротические субстраты), или источником пополнения пула аминокислот в период стресса [9, 10, 26, 27].

Заключение

Результаты данной работы обосновывают необходимость проведения экспериментов *in vivo.* Изучаемые глипролины имеют структуру, схожую со структурой официнальных препаратов, таких как семакс, и предполагается их активность в отношении острых пост-стрессорных синдромов, нарушений как на морфологическом уровне, например, после черепно-мозговых травм, так и для профилактики или лечения ментальных нарушений, таких как посттравматическое стрессовое расстройство.

Список литературы / References

1. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 248 с.

Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. 248 p. [In Russian].

2. Денисова А.Е., Филиппенков И.Б., Ставчанский В.В., Дергунова Л.В., Лимборская С.А., Губский Л.В. Биологические эффекты глипролинов меланокортинового ряда. *Фарматека.* 2018;(5):26-30. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.26-30

DenisovaA.E., Filippenkov I.B., Stavchansky V.V., Dergunova L.V., Limborskaya S.A., Gubsky L.V. Biological Effects of Melanocortin Glyprolines. *Farmateka = Pharmateca.* 2018;(5):26-30. [In Russian]. doi: 10.18565/pharmateca.2018.5.26-30

3. Жуйкова С.Е. Глипролины – регуляторные пептиды с интегративным действием. *Интегратив. физиол.* 2020;1(4):303–316. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316

Zhuikova S.E. Glyprolines: regulatory peptides-with an integrative action. *Integrativnaya fiziologiya = Integrative Physiology*. 2020;1(4):303–316. [In Russian]. doi: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-303-316

4. Николаев С. В., Логвинов И. О., Колясникова К. Н., Антипова Т.А., Кузнецова Е.А., Антипов П.И. Нейропротекторные свойства *in vitro* новых глипролинов, замещенных по N-концу. *Фармакокинет. и фармакодинам.* 2020;(2):4–10. doi: 10.37489/2587-7836-2020-2-4-10

Nikolaev S. V., Logvinov I. O., Kolyasnikova K. N., Antipova T.A., Kuznetsova E.A., Antipov P.I. The in vitro neuroprotective activity of analogues of N-terminus substituted glyprolines. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2020;(2):4–10. [In Russian]. doi: 10.37489/2587-7836-2020-2-4-10

5. Ben-Sahra I., Manning B.D. mTORC1 signaling and the metabolic control of cell growth. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2017;(45):72–82. doi: 10.1016/j.ceb.2017.02.012

6. Tolstenok I.V., Fleishman M.Y., Sazonova E.N., Lebed'ko O.A., Maltseva I.M., Myasoedov N.F., Timoshin S.S. Effect of Proline-Containing Oligopeptides PGP and RGP on Proliferative and Protein-Synthesizing Activity of Cultured Pulmonary Fibroblasts under Conditions of Oxidative Stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;161(1):184–186. doi: 10.1007/s10517-016-3372-8

7. Fakan S., Hernandez-Verdun D. The nucleolus and the nucleolar organizer regions. *Biol. Cell.* 1986;56(3):189-205. doi: 10.1111/j.1768-322x.1986.tb00452.x

8. Данников, С.П., Квочко А.Н. Активность областей ядрышковых организаторов в ядрах подоцитов почечных клубочков у нутрий в постнатальном онтогенезе. *Проблемы биологии продуктивных животных.* 2019;(3):27–36. doi: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.3.27-36

Dannikov, S.P., Kvochko A.N. Active nucleolar organizer regions in podocytes of the renal glomerulus in postnatal ontogenesis in nutria. *Problemy biologii*

produktivnykh zhivotnykh = Problems of Biology of Productive Animals. 2019;(3):27–36. [In Russian]. doi: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.3.27-36

9. Sharma S., Zhang X., Azhar G., Patyal P., Verma A., Kc G., Wei J.Y. Valine improves mitochondrial function and protects against oxidative stress. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2024;88(2):168-176. doi: 10.1093/bbb/zbad169

10. Xu M., Che L., Niu L., Wang L., Li M., Jiang D., Deng H., Chen W., Jiang Z. Molecular mechanism of valine and its metabolite in improving triglyceride synthesis of porcine intestinal epithelial cells. *Sci. Rep.* 2023;13(1):2933. doi: 10.1038/s41598-023-30036-w

11. Ahmad I., Ahmed I., Dar N.A. Dietary valine improved growth, immunity, enzymatic activities and expression of TOR signaling cascade genes in rainbow trout, Oncorhynchus mykiss fingerlings. *Sci. Rep.* 2021;11(1):22089. doi: 10.1038/s41598-021-01142-4

12. Rehman S.U, Ali R., Zhang H., Zafar M.H, Wang M. Research progress in the role and mechanism of Leucine in regulating animal growth and development. *Front. Physiol.* 2023;14:1252089. doi: 10.3389/fphys.2023.1252089

13. Liu C., Ji L., Hu J., Zhao Y., Johnston L.J, Zhang X., Ma X. Functional amino acids and autophagy: diverse signal transduction and application. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(21):11427. doi: 10.3390/ijms222111427

14. Zhang J., Xu W., Yang Y., Zhang L., Wang T. Leucine alters blood parameters and regulates hepatic protein synthesis via mammalian/mechanistic target of rapamycin activation in intrauterine growth-restricted piglets. *J. Anim. Sci.* 2022;100(4):skac109. doi: 10.1093/jas/skac109

15. Liu N., Yang Y., Si X., Jia H., Zhang Y., Jiang D., Dai Z., Wu Z. L-Proline activates mammalian target of rapamycin complex 1 and modulates redox environment in porcine trophectoderm cells. *Biomolecules.* 2021;11(5):742. doi: 10.3390/biom11050742

16. Савина А.А., Воронина О.А., Боголюбова Н.В., Зайцев С.Ю. Амперометрическое детектирование антиоксидантной активности модельных и биологических жидкостей. *Вестн. МГУ. Сер. 2.* 2020;61(6):429-437. doi: 10.3103/S0027131420060061

Savina A.A., Voronina O.A., Bogolyubova N.V., Zaitsev S.Yu. Amperometric detection of antioxidant activity of model and biological fluids. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2: Khimiya = The Moscow University* B*ulletin. Series 2: Chemistry. 2.* 2020;61(6):429–437. [In Russian]. doi: 10.3103/S0027131420060061

17. Luo Y., Zhang Y., Xiong Z., Chen X., Sha A., Xiao W., Peng L., Zou L., Han J., Li Q. Peptides used for heavy metal remediation: A promising approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(12):6717. doi: 10.3390/ijms25126717

18. Famuwagun A.A., Alashi A.M., Gbadamosi S.O., Taiwo K.A., Oyedele D., Adebooye O.C, Aluko R.E. Effect of protease type and peptide size on the *in vitro* antioxidant, antihypertensive and anti-diabetic activities of eggplant leaf protein hydrolysates. *Foods.* 2021;10(5):1112. doi: 10.3390/foods10051112

19. Kavi Kishor P.B., Suravajhala P., Rathnagiri P., Sreenivasulu N. Intriguing role of proline in redox potential conferring high temperature stress tolerance. *Front. Plant Sci. 2*022;13:867531. doi: 10.3389/fpls.2022.867531

20. Короткова Е.И., Дорожко Е.В., Букель М.В., Воронова О.А., Дьяконова Е.В., Петрова Е.В., Щербакова А.С. Исследование антиоксидантных свойств некоторых аминокислот методом вольтамперометрии. *Сиб. мед. ж. (Томск).* 2011;26(2-2);62–65.

Korotkova E.I., Dorozhko E.V., Bukel M.V., Voronova O.A., Dyakonova E.V., Petrova E.V., Shcherbakova A.S. Investigation of antioxidant properties of some amino acids by voltammetry. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk).* 2011;26(2-2);62-65.[In Russian].

21. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015;35(5):5-25.

Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Menshchikova E.B. The Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular pathology. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2015;35(5):5–25. [In Russian].

22. Summart R., Imsoonthornruksa S., Yongsawatdigul J., Ketudat-Cairns M., Udomsil N. Characterization and molecular docking of tetrapeptides with cellular antioxidant and ACE inhibitor properties from cricket (*Acheta domesticus*) protein hydrolysate. *Heliyon*. 2024;10(15):e35156. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35156

23. Mitchell W., Ng E.A., Tamucci J.D., Boyd K.J, Sathappa M., Coscia A., Pan M., Han X., Eddy N.A., May E.R., Szeto H.H., Alder N.N. The mitochondria-targeted peptide SS-31 binds lipid bilayers and modulates surface electrostatics as a key component of its mechanism of action. *J. Biol. Chem.* 2020;295(21):7452–7469. doi: 10.1074/jbc.RA119.012094

24. Флейшман М.Ю., Сальников А.А., Колесникова А.А., Малофей Ю.Б. Уровень апоптоза в клетках неокортекса и гиппокампа белых крыс после легкой черепно-мозговой травмы при введении глипролина. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):179–185. doi: 10.18699/SSMJ20240618

Fleishman M.Yu., Salnikov A.A., Kolesnikova A.A., MalofeyYu.B. The level of apoptosis in the cellsof the neocortex and hippocampus of white rats after mild traumatic brain injury with the introduction of glyproline. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):179–185. [In Russian]. doi:10.18699/SSMJ20240618

25. Колесникова А.А., Флейшман М.Ю., Малофей Ю.Б., Толстенок И.В., Дузенко Н.В., Сальников А.А. Сравнение эффектов трех глипролинов при пятидневном внутрибрюшинном введении. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(6):105–113. doi: 10.18699/SSMJ20240610

Kolesnikova A.A., Fleishman M.Yu., MalofeyYu.B., Tolstenok I.V., Duzenko N.V., Salnikov A.A. Comparison of the effects of three glyprolines after five days of intraperitoneal administration. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2024;44(6):105–113. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240610

26. Li Y., Xiong Z., Yan W., Gao E., Cheng H., Wu G., Liu Y., Zhang L., Li C., Wang S., Fan M., Zhao H., Zhang F., Tao L. Branched chain amino acids exacerbate myocardial ischemia/reperfusion vulnerability via enhancing GCN2/ATF6/PPAR-α pathway-dependent fatty acid oxidation. *Theranostics.* 2020;10(12):5623-5640. doi: 10.7150/thno.44836

27. Wu S., Liu X., Cheng L., Wang D., Qin G., Zhang X., Zhen Y., Wang T., Sun Z. Protective mechanism of leucine and isoleucine against H_2O_2-induced oxidative damage in bovine mammary epithelial cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022;(2022):4013575. doi: 10.1155/2022/4013575

Сведения об авторах:

Флейшман Марина Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru
Сальников Антон Александрович, e-mail: anton231100@mail.ru
Малофей Юлия Борисовна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

Information about the authors:

Marina Yu. Fleishman, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9337-2801, e-mail: marfl@yandex.ru
Anton A. Salnikov, e-mail: anton231100@mail.ru
Yliya B. Malofey, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5698-3665, e-mail: malofey2009@mail.ru

Поступила в редакцию 30.07.2025
После доработки 12.08.2025
После повторной доработки 16.11.2025
Принята к публикации 17.11.2025

Received 30.07.2025
Revision received 12.08.2025
Second revision received 16.11.2025
Accepted 17.11.2025

УДК 616-002:616.379-008.64 DOI:10.18699/SSMJ20250621
Оригинальное исследование / Research article

Интегральные критерии хронического метавоспаления у пациентов с гипергликемией

Ю.А. Журавлёва[1], Ю.В. Турянская[2], Е.Ю. Гусев[1]

[1] Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
620078, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

[2] Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Резюме

В настоящее время не вызывает сомнений связь сахарного диабета 2 типа (СД2) с локальными и системными проявлениями метавоспаления, которое рассматривается как один из вариантов воспаления низкой интенсивности. Цель исследования – на основании сравнительного анализа уровней биомаркеров воспаления разработать и апробировать у пациентов с предиабетом и СД2 шкалу оценки хронического системного метавоспаления. **Материал и методы.** Исследовали две группы пациентов: предиабет (n = 26, уровень глюкозы натощак 6,1–6,9 ммоль/л в сыворотке и/или постпрандиальная гликемия 7,8–11,0 ммоль/л, и содержание гликированного гемоглобина < 6,5 %) и СД2 (n = 63). Контрольную группу составили доноры крови (n = 89). Для верификации метавоспаления использовали интегральный критерий, включающий содержание в плазме крови С-реактивного белка, цитокинов (IL-6, IL-8, TNFα), кортизола, D-димеров. **Результаты и их обсуждение.** Системное метавоспаление развилось у 57,7 % пациентов с предиабетом и у 74,6 % больных СД2, но не выявлялось в контрольной группе. При этом в 7,7 и 19 % случаев при предиабете и СД2 соответственно метавоспаление по интенсивности можно характеризовать как системное гипервоспаление, когда уровни отдельных провоспалительных цитокинов повышались в десятки раз относительно верхнего уровня нормы. **Заключение.** Системное метавоспаление развивается у большинства, но не у всех пациентов с предиабетом и СД2. При этом у части пациентов его интенсивность выходит за рамки воспаления низкой интенсивности и, скорее, характеризуется как системное гипервоспаление с характерным для него феноменом «цитокинового шторма».

Ключевые слова: метавоспаление, гипергликемия, сахарный диабет 2 типа, предиабет, низкоинтенсивное системное воспаление, С-реактивный белок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (№ гос. регистрации 122020900136-4).

Автор для переписки. Журавлёва Ю.А., e-mail: jazhur@mail.ru

Для цитирования. Журавлёва Ю.А., Турянская Ю.В., Гусев Е.Ю. Интегральные критерии хронического метавоспаления у пациентов с гипергликемией. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):220–227. doi: 10.18699/SSMJ20250621

Integral criteria of chronic meta-inflammation in patients with hyperglycemia

Yu.A. Zhuravleva[1], Yu.V. Turyanskaya[2], E.Yu. Gusev[1]

[1] Institute of Immunology and Physiology of UrB RAS
620078, Yekaterinburg, Pervomayskaya st, 106

[2] Ural State Medical University of Minzdrav of Russia
620028, Yekaterinburg, Repina st., 3

Abstract

Currently, there is no doubt that type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with local and systemic manifestations of meta-inflammation, which is considered as one of the variants of low-grade inflammation. Aim of the study was to develop and test a scale for assessing chronic systemic meta-inflammation in patients with prediabetes and T2DM based on a comparative analysis of inflammation biomarker levels. **Material and methods.** Two groups of patients were studied: prediabetes (n = 26, fasting serum glucose level of 6.1–6.9 mmol/L and/or postprandial glycemia 7.8–11.0 mmol/L, and glycated hemoglobin content <6.5 %) and T2DM (n = 63). The control group consisted of blood donors (n = 89). To verify meta-inflammation, an integral criterion was used, including blood plasma content of C-reactive protein, cytokines (IL-6, IL-8, TNFα), cortisol, D-dimers. **Results and discussion**. Systemic meta-inflammation developed in 57.7 % of patients with prediabetes and in 74.6 % patients with T2DM, but was not detected in the control group. At the same time, in 7.7 and 19 % cases with prediabetes and T2DM, respectively, meta-inflammation in intensity can be characterized as systemic hyperinflammation, when the levels of individual proinflammatory cytokines increased by ten folds relative to the upper normal limit. **Conclusions**. Systemic meta-inflammation develops in most, but not all patients with prediabetes and T2DM. In some patients, however, its intensity goes beyond low-grade inflammation and is rather characterized as systemic hyperinflammation, with its characteristic "cytokine storm" phenomenon.

Key words: meta-inflammation, hyperglycemia, type 2 diabetes mellitus, prediabetes, low-grade systemic inflammation, C-reactive protein.

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

Financing. The reported study was funded by the Government contract of the Institute of Immunology and Physiology (122020900136-4).

Correspondence author. Zhuravleva Yu.A., e-mail: jazhur@mail.ru

Citation. Zhuravleva Yu.A., Turyanskaya Yu.V., Gusev E.Yu. Integral criteria of chronic meta-inflammation in patients with hyperglycemia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):220–227. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250621

Введение

Актуальность изучения сахарного диабета 2 типа (СД2) и предшествующих ему состояний (морбидное ожирение, предиабет, метаболический синдром) в настоящее время сложно переоценить – заболеваемость СД2 во всем мире стремительно возрастает. В 2021 г. насчитывалось 529 млн пациентов с СД2, а к 2050 г., по прогнозам, этот показатель достигнет 1,31 млрд человек [1]. Основной причиной смертности больных СД2 являются сердечно-сосудистые заболевания [2]. Согласно современным представлениям, наибольший вклад в формирование повышенного сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД2 вносят гипертония, атеросклероз, тромбофилия, патогенетически связанные с дислипидемией, гипергликемией и эндотелиозом [3]. Однако даже при адекватной терапии данных нарушений сохраняется остаточный сердечно-сосудистый риск, важную роль в котором может играть хроническое системное воспаление низкой интенсивности [4]. При этом системное воспаление, индуцированное метаболическими феноменами инсулинорезистентности, получило название «метавоспаление», а в качестве его диагностических критериев предложено использовать содержание С-реактивного белка (CRP) в плазме/сыворотке крови: 3–10 мг/л – как маркер риска развития сердечно-сосудистых осложнений, >10 мг/л – как очевидное превышение значений нормы [5, 6]. В то же время такой сложный многофакторный процесс, как хроническое системное воспаление, сложно оценить с помощью одного показателя острофазного ответа [7]. Это обстоятельство определяет актуальность разработки интегральных критериев хронического системного метавоспаления.

Цель исследования – на основании сравнительного анализа уровней биомаркеров воспаления разработать и апробировать у пациентов с предиабетом и СД2 шкалу оценки хронического системного метавоспаления.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с правилами Хельсинкской декларации 1975 г., пересмотренной в 2013 г., одобрено Этическим комитетом Института иммунологии и физиологии УрО РАН (протокол № 1/26 от 27.06.2025). В исследование включены пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца и/или гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), направленные на консультацию к эндокринологу по поводу гипергликемии (n = 89, медиана возраста – 65,5 года). Критерии исключения: перенесенные инфаркт миокарда,

острое нарушение мозгового кровообращения и/или оперативное вмешательство на сердце или сосудах менее года назад, ХСН IV функционального класса по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) (5-я стадия), кетоацидоз, диабетическая стопа, наличие на момент исследования острых или обострений хронических заболеваний.

Все пациенты были разделены на две группы:

1. Группа «Предиабет» – пациенты с гипергликемией (уровень глюкозы натощак выше или равен 6,1, но менее 7 ммоль/л в сыворотке венозной крови и/или уровень постпрандиальной гликемии сыворотки выше или равен 7,8, но ниже 11,1 ммоль/л, и содержанием гликированного гемоглобина (HbAlc) менее 6,5 %), что соответствует диагнозу гипергликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе (согласно критериям ВОЗ), но без установленного диагноза СД2 (n = 26, медиана возраста – 63 года, 46 % мужчин и 54 % женщин).

2. Группа «СД2» – пациенты с установленным диагнозом СД2 и находящиеся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (n = 63, медиана возраста – 66 лет, 56 % мужчин и 44 % женщин).

Контрольную группу составили доноры крови (n = 89, медиана возраста – 32 года, 55 % мужчин и 45 % женщин), не имеющие острых заболеваний и системных хронических заболеваний.

У обследуемых в цитратной плазме крови методом ИФА на анализаторе Lazurite (Dynex Technologies, США) измеряли в крови концентрации С-реактивного белка (CRP), IL-6, IL-8, TNFα, D-димеров и кортизола для оценки метавоспаления. Выбор данных показателей в качестве критериальных маркеров метавоспаления обусловлен методологическим подходом, основанным на сформулированной Е.Ю. Гусевым теории типовых патологических процессов, связанных с воспалением, и подразумевающим комплексную оценку основных воспалительных феноменов: системную воспалительную реакцию (включающую в себя острофазный ответ и цитокинемию), паракоагуляцию, дистресс-реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Кроме того, пациенты обследовались в соответствии с клиническими протоколами основного заболевания.

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 12.0 (Stat Soft, Inc., USA). Оценка нормальности распределения данных в группах производилась методом Шапиро – Уилка. Поскольку распределение отличалось от нормального, непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]); категориальные переменные представлены в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Манна – Уитни и критерий χ^2. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ исходных клинических характеристик групп пациентов с СД2 и предиабетом показал их сопоставимость по возрасту, полу и большинству коморбидных соматических заболеваний (табл. 1). Большинство пациентов на фоне гипергликемии имели признаки ожирения и дислипопротеинемии.

В результате исследования частных параметров метавоспаления выявлено, что пациенты с предиабетом по абсолютным значениям показателей отличались от контрольной группы только по содержанию IL-8, D-димеров. В то же время между группами СД2 и контрольной выявлены отличия по всем показателям. Группы «Предиабет» и «СД2» различались по уровням IL-6, D-димеров, кортизола (табл. 2). Выявленное повышение провоспалительного потенциала у пациентов с гипергликемией обусловило необходимость оценки метавоспаления как целостного патологического процесса. В качестве интегрального показателя мы разработали шкалу метавоспаления (табл. 3). Каждому параметру шкалы в зависимости от его выраженности присваивалось определенное количество баллов, далее баллы суммировались. Суммарное значение, равное 2 баллам и более, свидетельствовало о развитии у пациента метавоспаления. Суммарное значение, равное 1 баллу, характеризовало риск развития метавоспаления у данного пациента. При этом в качестве критериев рассматривались маргинальное и превышающее норму содержание CRP, уровни провоспалительных цитокинов и кортизола, превышающие референсные значения, а также значения концентрации D-димеров, превышающие норму (>250 нг/мл) и являющиеся маркером выраженной паракоагуляции (>500 нг/мл).

Анализ отдельных проявлений метавоспаления показал, что по частоте превышения критериальных значений (табл. 4) пациенты с СД2 и предиабетом были сопоставимы ($p > 0,05$ по критерию χ^2) по всем частным параметрам шкалы. От контрольной группы пациенты с СД2 отличались по всем критериям, кроме частоты выявления CRP в диапазоне 3–10 мг/л. Различия между

Таблица 1. *Клиническая характеристика исследуемых групп, n (%)*

Table 1. *The clinical characteristics of studied groups, n (%)*

Группа	Группа 1 (предиабет)	Группа 2 (СД2)	*p*
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	22 (84,62)	63 (100)	0,002
ИБС	2 (7,69)	32 (50,79)	<0,001
гипертония	22 (84,62)	63(100)	0,002
хроническая сердечная недостаточность	15 (57,69)	51 (80,95)	0,023
Заболевания дыхательной системы	2(7,69)	7 (11,11)	0,627
ХОБЛ	0	1 (1,59)	0,519
бронхиальная астма	2 (7,69)	6 (9,52)	0,784
Заболевания ЖКТ	13 (50,0)	42 (66,67)	0,142
заболевания желудка и ДПК	6 (23,08)	35 (55,56)	0,006
заболевания печени (стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит)	8 (30,76)	15 (23,81)	0,496
хронический панкреатит, хронический холецистит, ЖКБ	9 (34,62)	23 (36,51)	0,866
Заболевания мочевыделительной системы	5 (19,23)	14 (22,22)	0,755
диабетическая болезнь почек, ХПН 3	0	9 (34,62)	0,043
диабетическая болезнь почек, ХПН 4	0	1 (1,59)	0,519
хронический пиелонефрит	3 (11,54)	4 (6,35)	0,409
Нарушения пуринового обмена	4 (15,38)	14 (22,22)	0,466
подагра	1 (3,85)	8 (12,71)	0,208
Анемия	0	4 (6,35)	0,189
Ревматоидный артрит, ремиссия	0	1 (1,59)	0,519
Псориаз, ремиссия	0	2 (3,17)	0,359
псориатический артрит	0	1 (1,59)	0,519
Эндокринные заболевания	4 (15,38)	15 (23,81)	0,378
гипотиреоз	3 (11,54)	13 (20,63)	0,310
COVID-19 пневмония в анамнезе	11 (42,31)	26 (41,27)	0,929
Осложнения сахарного диабета	0	17 (26,98)	0,004
диабетическая ретинопатия	0	2 (3,17)	0,359
диабетическая нефропатия	0	10 (15,87)	0,032
диабетическая полинейропатия	0	16 (25,97)	0,005
Инсулинотерапия	0	4 (6,35)	0,189
Нарушения липидного обмена	19 (73,08)	47 (74,60)	0,881
ожирение (индекс массы тела > 30 кг/м^2)	15 (57,69)	38 (60,32)	0,819
содержание триглицеридов > 1,7 ммоль/л	8 (30,77)	33 (52,38)	0,063
содержание ЛПВП < 0,9 ммоль/л	2 (7,69)	3 (4,76)	0,586
содержание ЛПНП> 4,5 ммоль/л	2 (7,69)	4 (6,35)	0,819

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

пациентами с предиабетом и контролем были не такими выраженными. Наибольшей чувствительностью в качестве частных критериев обладали уровни провоспалительных цитокинов. Так, повышение содержания как минимум одного из трех цитокинов отмечалось в группе предиабета в 50 %, а в группе СД2 – в 65,3 % случаев. Критерий «концентрация CRP 3-10 мг/л», который

Таблица 2. *Уровни основных воспалительных маркеров в исследуемых группах*

Table 2. *Levels of inflammatory markers in studied groups*

Показатель	Группа 1 (предиабет)	Группа 2 (СД2)	Контроль
CRP, мг/л	3,08 [1,34; 8,11]	4,46 [2,54; 10,03] [К]	2,55 [0,94;4,51] [2]
IL-6, пг/мл	0,56 [0,0; 1,98] [2]	1,92 [0,86; 4,63] [1, К]	0,8 [0,4; 1,4] [2]
IL-8, пг/мл	10,34 [5,48; 32,32] [К]	10,83 [6,32; 34,55] [К]	1,7 [1,3; 2,5] [1, 2]
TNFα, пг/мл	0,0 [0,0; 51,5]	10,50 [0,0; 54,04] [К]	0 [0; 0,4] [1, 2]
D-димеры, нг/мл	66,6 [45,1; 126,8] [К, 2]	124,4 [80,1; 288,7] [1,К]	11,5 [4,9; 30,3] [1, 2]
Кортизол, нмоль/л	326,9 [266,4; 453,9] [2]	420,3 [327,7; 572,3] [1,К]	358,3 [278,2; 450,1] [2]

Таблица 3. *Шкала метавоспаления*

Table 3. *The scale of meta-inflammation*

Параметр шкалы метавоспаления	Значение параметра	Балл шкалы
Уровень CRP	3–10 мг/л	1
	> 10 мг/л	2
Уровень D-димеров	250–500 нг/мл	1
	> 500 нг/мл	2
Повышение референсных значений уровней провоспалительных цитокинов: IL-6 (>5 пг/мл), IL-8 (>10 пг/мл), TNFα (>8 пг/мл)	1 цитокин	1
	2–3 цитокина	2
Уровень кортизола	> 690 нмоль/л	1
Наличие метавоспаления		≥2 балла

Примечание. Для установления наличия метавоспаления обязательным условием является наличие хронического заболевания, связанного с нарушением углеводного и липидного обмена, инсулинорезистентностью и/или инсулиновой недостаточностью.

Таблица 4. *Частота выявления критериев шкалы метавоспаления, %*

Table 4. *Frequency of meta-inflammation criteria in the groups, %*

Параметр шкалы	Значение	Группа 1 (предиабет)	Группа 2 (СД2)	Контроль
Уровень CRP	3–10 мг/л	38,5	44,4	44,9
	>10 мг/л	11,5*	27,0*	0
Уровень D-димера	250–500 нг/мл	3,8	15,9*	0
	>500 нг/мл	0	11,1*	0
Повышение референсных значений уровней провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-8, TNFα [#]	1 цитокин	7,7	14,3*	1,1
	2–3 цитокина	42,3*	51,0*	0
Уровень кортизола	>690 нмоль/л	7,7	12,7*	3,4
Метавоспаление	≥2 балла	57,7*	74,6*	0

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы контроля статистически значимо при $p < 0,05$; # – референсные уровни цитокинов: IL-6 – до 5 пг/мл, IL-8 – до 10 пг/мл, TNFα – до 8 пг/мл.

некоторыми исследователями рассматривается как единственный показатель метавоспаления, в нашем исследовании не показал свою эффективность. В свою очередь, критерий «уровень CRP>10 мг/л» продемонстрировал хорошую специфичность, но относительно ограниченную чувствительность для диагностики метавоспаления. Между тем интегральный критерий отчетливо отделил группу контроля от пациентов с гипергликемией, но группы пациентов с СД2 и предиабетом были сопоставимы по частоте развития метавоспаления (см. табл. 4).

Как уже отмечалось, в настоящее время метавоспаление рассматривается в качестве одного из вариантов хронического системного воспаления низкой интенсивности, для которого характерно относительно умеренные проявления гиперцитокинемии и острофазного ответа. Между тем, оценка хронического системного гипервоспаления по ранее предложенной нами шкале [8] выявила развитие хронического системного воспаления у 7,7 % пациентов с предиабетом и у 19 % – с СД2. Более того, у некоторых больных (как с СД2, так и с предиабетом) отмечались признаки «цитокинового шторма» (табл. 5), характерного для острого системного гипервоспаления при сепсисе и политравме или хронического системного гипервоспаления при системной красной волчанке [8].

Обсуждение

Вероятно, метавоспаление и обычно связанное с ним воспаление старения (inflammaging) являются наиболее типичными вариантами хронического системного воспаления низкой интенсивности (chronic low-grade systemic inflammation). При этом не исключаются и другие причины этого варианта воспаления, связанные со злокачественными новообразованиями, некоторыми вирусными инфекциями и заболеваниями ЖКТ [9, 10]. Это обстоятельство требует разработки различных критериев низкоинтенсивного воспаления для решения конкретных научных и практических задач [11]. Метавоспаление является одновременно и следствием, и одной из причин инсулинорезистентности, формируя тем самым порочный патогенетический круг при СД2 и приводя к развитию различных осложнений этого заболевания [4, 12, 13]. В настоящем исследовании нам удалось обосновать наличие системного метавоспаления у большинства пациентов с предиабетом и СД2, при этом отмечено, что у некоторых пациентов этот процесс может прогрессировать и выходить за рамки воспаления низкой интенсивности и больше напоминать воспалительный процесс, характерный для системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани [8], в этих случаях его можно характеризовать как «цитокиновый шторм» системного гипервоспаления. При этом наличие гипервоспаления можно объяснить коморбидными заболеваниями и осложнениями СД2 только у части пациентов. Одновременно, ограниченная часть пациентов с предиабетом и в еще меньшей степени СД2 не имеют явных признаков системного метавоспаления. Таким образом, выход метавоспаления на

Таблица 5. *Показатели системного воспаления у двух пациентов*

Table 4. *Systemic inflammation parameters in two patients*

Показатель	Пациентка А, 72 года, предиабет	Пациент Б, 73 года, СД2
Содержание CRP, мг/л	3,90	3,80
Содержание IL-6, пг/мл	315,6	11,5
Содержание IL-8, пг/л	322,4	200,9
Содержание TNFα, пг/мл	559,6	545,8
Содержание кортизола, нмоль/л	403,9	703,6
Содержание D-димеров, нг/мл	239,4	647,0
Балл шкалы метавоспаления	3	6
Коморбидная патология и осложнения основного заболевания	Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, ХСН II, гиперурикемия, цереброваскулярная болезнь, энцефалопатия, двусторонний гонартроз, COVID-19 в анамнезе	ИБС, гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, ХСН I, постинфарктный кардиосклероз, диабетическая полинейропатия, цереброваскулярная болезнь, энцефалопатия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический атрофический гастрит

системный уровень является не атрибутным признаком патогенеза предиабета и СД2, а, скорее, характерным осложнением этих заболеваний.

Предлагаемый некоторыми исследователями критерий метавоспаления – уровень CRP 3–10 мг/л – в нашем исследовании не показал свою эффективность, такой подход приводит к гипердиагностике метавоспаления. При этом обоснована перспективность использования интегрального критерия, учитывающего наряду с острофазным ответом (CRP) уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNFα), маркера паракоагуляции (D-димеров), при незначительной эффективности маркера стресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (кортизола).

Сравнительный анализ отдельных провоспалительных маркеров и интегрального показателя метавоспаления у пациентов с СД2 и предиабетом показал сопоставимость этих групп между собой, что свидетельствует о развитии метавоспаления уже на ранних стадиях гипергликемических нарушений и расширяет проблему целесообразности противовоспалительной терапии при сахарном диабете и предиабете [14].

Ограничениями настоящего исследования являются относительно небольшой объем выборки пациентов, отсутствие динамических наблюдений, включая определение связи воспаления с клиническими осложнениями СД2. Кроме того, нами не определялась связь критериев воспаления с изменением содержания в крови ключевых цитокиноподобных гистогормонов инсулинзависимых тканей (липокинов, гепатокинов и миокинов). Мы полагаем, что в настоящее время целесообразно оценивать диагностическую значимость различных схем интегральной оценки метавоспаления и метаболических дисфункций при СД2. В свою очередь представленные критерии следует рассматривать как один из вариантов этого поискового подхода.

Заключение

Метавоспаление, пусковым звеном которого являются гипергликемия и дислипидемия, связанные с инсулинорезистентностью, может проявляться не только в форме низкоинтенсивного системного воспаления, но и как хроническое системное гипервоспаление с выраженной цитокинемией. Существующий подход к диагностике метавоспаления, основанный на граничащем с нормой уровне С-реактивного белка (3–10 мг/л), является недостаточно специфичным критерием этого процесса, что диктует целесообразность использования интегральных показателей, отражающих разные патогенетические звенья системного воспаления, включая содержание в крови провоспалительных цитокинов и маркеров паракоагуляции.

Список литературы / References

1. 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 2021. *Lancet*. 2023;402:203–234. doi: 10.1016/ S0140-6736(23)01301-6

2. Rao V.N., Sharma A., Stebbins A., Buse J.B., Katona B.G., Pagidipati N.J., Holman R.R., Hernandez A., Mentz R.J., Lopes R.D. Regional variation in cause of death in patients with type 2 diabetes: Insights from EXSCEL. *Am. Heart J.* 2024;271:123–135. doi: 10.1016/j.ahj.2024.02.013

3. Yao X., Zhang J., Zhang X., Jiang T., Zhang Y., Dai F., Hu H., Zhang Q. Age at diagnosis, diabetes duration and the risk of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1131395. doi: 10.3389/fendo.2023.1131395

4. Sharif S., Van der Graaf Y., Cramer M.J., Kapelle L.J., de Borst G.J., Visseren F.L.J., Westerink J.; SMART study group. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol*. 2021;20(1):220. doi: 10.1186/s12933-021-01409-0

5. Mouliou D.S. C-reactive protein: pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):132. doi: 10.3390/diseases11040132

6. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение. *Урал. мед. ж.* 2014;(1):113–121.

Gusev E.Yu. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2014;(1):113–121. [In Russian].

7. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: a new look at an old problem. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(9):4596. doi: 10.3390/ijms23094596

8. Zotova N., Zhuravleva Y., Chereshnev V., Gusev E. Acute and chronic systemic inflammation: features and differences in the pathogenesis, and integral criteria for verification and differentiation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1144. doi: 10.3390/ijms24021144

9. Cifuentes M., Verdejo H.E., Castro P.F., Corvalan A.H., Ferreccio C., Quest A.F.G., Kogan M.J., Lavandero S. Low-grade chronic inflammation: a shared mechanism for chronic diseases. *Physiology (Bethesda)*. 2025;40(1):0. doi: 10.1152/physiol.00021.2024

10. Gusev E., Sarapultsev A. Exploring the pathophysiology of long COVID: the central role of low-grade inflammation and multisystem involvement. *Int. J. Mol. Sci*. 2024;25(12):6389. doi: 10.3390/ijms25126389

11. Сабадаш Е.В., Журавлева Ю.А., Скорняков С.Н., Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Ершова А.В., Яркиева А.А. Повышает ли новая коронавирусная инфекция риск развития хронического системного гипервоспаления и низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с туберкулезом легких? *Рос. иммунол. ж.* 2025;28(1):65–72. doi: 10.46235/1028-7221-16989-DNC

Sabadash E., Zhuravleva Y., Skornyakov S., Gusev E., Zotova N., Ershova A., Yarkieva A. Does novel coronavirus infection increase the risk of chronic systemic hyperinflammation and low-grade systemic inflammation in patients with pulmonary tuberculosis? *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2025;28(1):65–72. [In Russian]. doi: 10.46235/1028-7221-16989-DNC

12. Bakkar N.Z., Dwaib H.S., Fares S., Eid A.H., Al-Dhaheri Y., El-Yazbi A.F. Cardiac autonomic neuropathy: a progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(23):9005. doi: 10.3390/ijms21239005

13. Nicholas S.B. Novel anti-inflammatory and anti-fibrotic agents for diabetic Kidney disease-from bench to bedside. *Adv. Chronic Kidney Dis*. 2021;28(4):378–390. doi: 10.1053/j.ackd.2021.09.010

14. Tenenbaum A., Fisman E.Z. Mirroring the CANTOS revolution: is anti-inflammatory therapy for diabetes just around the corner? *Cardiovasc. Diabetol*. 2017;16(1):91. doi: 10.1186/s12933-017-0573-z

Сведения об авторах:

Журавлёва Юлия Александровна, к.б.н., ORCID: 0000-0003-3266-0954, e-mail: jazhur@mail.ru
Турянская Юлия Владимировна, к.м.н., ORCID: 0009-0008-6939-0285, e-mail: tiger2003r@mail.ru
Гусев Евгений Юрьевич, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0002-7145-2376, e-mail: gusev36@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Zhuravleva, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-3266-0954, e-mail: jazhur@mail.ru
Yulia V. Turyanskaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0008-6939-0285, e-mail: tiger2003r@mail.ru
Evgeniy Yu. Gusev, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-7145-2376, e-mail: gusev36@mail.ru

Поступила в редакцию 11.07.2025
После доработки 15.09.2025
Принята к публикации 11.11.2025

Received 11.07.2025
Revision received 15.09.2025
Accepted 11.11.2025

УДК 611.013.7 DOI: 10.18699/SSMJ20250622
Оригинальное исследование / Research article

Создание модели искусственного интеллекта для расчета гестационного возраста и прогноза риска рождения маловесного плода на основе динамического анализа ультразвуковой фетометрии

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

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

Резюме

Низкая масса тела при рождении остается одной из ключевых причин перинатальной заболеваемости и смертности. Своевременное выявление нарушений внутриутробного роста требует инструментов, способных интегрировать многомерные ультразвуковые и клинические данные беременной. Цель исследования – разработать и верифицировать модель машинного обучения, прогнозирующую риск рождения маловесного плода на основе фетометрических измерений и материнских факторов, а также оценить ее диагностическую ценность по сравнению с классическими методами. **Материал и методы.** Исследование включило 5477 беременных (8396 УЗИ; 11–40 недель гестации). Контрольную группу составила 5161 женщина, родившая доношенных новорожденных с нормальной массой, группу случаев — 316 беременных с доношенными детьми массой менее 10-го процентиля для соответствующего срока беременности. Для каждого УЗИ собраны стандартные фетометрические показатели и 20 клинических/социальных переменных матери. После очистки данных выполнены стратифицированное разделение по беременным (80 % train / 20 % test), стандартизация количественных признаков и бинарное кодирование категорий. Сравнивались градиентный бустинг (XGBoost, CatBoost, LightGBM), трансформер-сеть и мультизадачная (регрессия + классификация) нейросеть. Гиперпараметры подбирались Optuna; качество оценивалось с использованием средней абсолютной ошибки (MAE), средней квадратичной ошибки прогнозирования (RMSE), площади под ROC-кривой (AUC), чувствительности (Se), специфичности (Sp). **Результаты и их обсуждение.** Регрессия (оценка гестационного срока): стэкинг трех бустингов дал MAE 0,29 нед. (≈ 2 сут), RMSE 0,40 нед., коэффициент детерминации (R^2) 0,989. Мультизадачная сеть достигла MAE 0,32 нед. Классификация (маловесность / норма): мультизадачная модель показала AUC 0,96, Se 90 % и Sp 96 % при оптимальном пороге. Наибольший вклад в прогноз вносили окружность живота и длина бедра плода, а из материнских факторов — плацентарная недостаточность, гипертонические осложнения, курение и паритет. Исключение паритета снижало AUC на ≈ 0,02, подтверждая его добавочную информативность. Калибровка вероятностей после изотонической регрессии продемонстрировала близость к идеальной линии, что обеспечивает интерпретируемость риска для клинициста. **Заключение.** Создана и валидирована высокоточная система прогнозирования риска рождения маловесного плода, объединяющая ультразвуковую фетометрию и клинико-социальные данные. Точность (AUC 0,96) и высокая чувствительность делают модель перспективным скрининговым инструментом для акушерской практики. Внедрение алгоритма в виде автоматизированного отчета может повысить раннюю диагностику нарушений роста плода и оптимизировать маршрутизацию беременных группы риска. Дальнейшие шаги – внешняя валидация на многоцентровых данных и анализ клинико-экономической эффективности.

Ключевые слова: низкая масса тела при рождении, ультразвуковая фетометрия, машинное обучение, градиентный бустинг, трансформер-нейросеть, прогноз риска беременности, задержка внутриутробного роста, материнские клинические факторы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют конфликтов интересов.
Автор для переписки. Иутинский Э.М., e-mail: iutinskiy@ya.ru
Для цитирования. Иутинский Э.М., Железнов Л.М., Дворянский С.А. Создание модели искусственного интеллекта для расчета гестационного возраста и прогноза риска рождения маловесного плода на основе динамического анализа ультразвуковой фетометрии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):228–235. doi: 10.18699/SSMJ20250622

Creation of an artificial intelligence model for calculating gestational age and predicting the risk of birth of a small fetus based on dynamic analysis of ultrasound fetometry

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

Kirov State Medical University of Minzdrav of Russia
610027, Kirov, Karla Marksa st., 112

Abstract

Low birth weight remains one of the key causes of perinatal morbidity and mortality. Timely detection of intrauterine growth disorders requires tools capable of integrating multidimensional ultrasound and clinical data of a pregnant woman. The purpose of the study was to develop and verify a machine learning model that predicts the risk of having an underweight fetus based on fetometric measurements and maternal factors, as well as to evaluate its diagnostic value compared to classical methods. Material and methods. The study included 5,477 pregnant women (8,396 ultrasounds; 11–40 weeks gestation). The control group consisted of 5,161 women who gave birth to full–term newborns with normal weight, the case group consisted of 316 pregnant women with full-term babies weighing less than 10th percentile for the corresponding period of pregnancy. For each ultrasound study, standard fetometric parameters and 20 clinical/social variables of the mother were collected. After data purification, a stratified division by pregnant women (80 % train / 20 % test), standardization of quantitative characteristics, and binary coding of categories were performed. The following methods were compared: gradient boosting (XGBoost, CatBoost, LightGBM), transformer network and multitasking (regression + classification) neural network. Hyperparameters were selected by Optuna; the quality was evaluated using mean squared error (MAE), root mean squared error (RMSE), area under curve (AUC), sensitivity (Se), specificity (Sp). Results and discussion. Regression (assessment of gestational age): stacking three boosts gave MAE 0.29 weeks (≈ 2 days), RMSE 0.40 weeks, R2 = 0.989. The multitasking network reached MAE 0.32 weeks. Classification (LBW / norm): The multitasking model showed an AUC of 0.96, Se of 90 %, and Sp of 96 % at the optimal threshold. The greatest contribution to the prognosis was made by the circumference of the abdomen and the length of the femur of the fetus, and maternal factors included placental insufficiency, hypertensive complications, smoking and parity. The elimination of parity reduced AUC by ≈ 0.02, confirming its additional informative value. Calibration of probabilities after isotonic regression demonstrated proximity to the ideal line, which ensures interpretability of risk for the clinician. Conclusions. A highly accurate system for predicting the risk of having a small fetus has been created and validated, combining ultrasound fetometry and clinical and social data. The accuracy (AUC 0.96) and high sensitivity make the model a promising screening tool for obstetric practice. The implementation of the algorithm in the form of an automated report can improve the early diagnosis of fetal growth disorders and optimize the routing of pregnant women at risk. The next steps are external validation based on multicenter data and analysis of clinical and economic efficiency.

Key words: low birth weight, ultrasound fetometry, machine learning, gradient boosting, transformer neural network, pregnancy risk prediction, intrauterine growth retardation, maternal clinical factors.

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

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

Citation. Iutinsky E.M., Zheleznov L.M., Dvoryansky S.A. Creation of an artificial intelligence model for calculating gestational age and predicting the risk of birth of a small fetus based on dynamic analysis of ultrasound fetometry. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):228–235. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250622

Введение

Нарушение внутриутробного роста плода остается существенной глобальной проблемой: в 2023 г. на нее приходилось около 80 % всех ранних неонатальных смертей и подавляющее большинство случаев задержки физического и нейрокогнитивного развития [1]. Метаанализ Lancet Global Health (данные 160 стран) показал, что доля детей с нарушением роста практически не снизилась за последние 15 лет, а число новорожденных с массой < 2,5 кг превысило 20 млн в 2015 г. [2]. Эти данные подчеркивают необходимость надежных инструментов скрининга, позволяющих выявлять задержку роста плода до рождения и своевременно корректировать ведение беременности.

Ультразвуковая фетометрия – золотой стандарт оценки роста плода, однако классические регрессионные формулы (Hadlock и др.) дают среднюю погрешность ± 7–10 дней по сроку и около 10 % по массе, что недостаточно для раннего выявления нарушений. Кроме того, показатели фетометрии варьируют между популяциями, что снижает переносимость моделей.

С 2019 г. опубликовано несколько работ, использующих алгоритмы машинного обучения для прогноза рождения детей с низкой массой.

W.T. Bekele et al. применили градиентный бустинг к набору из ≈ 2600 беременностей; площадь под ROC-кривой (AUC) достигла 0,88, но в модели отсутствовали клинические данные матерей [3]. S.M. Islam et al. и W. Khan et al. показали, что ансамбли деревьев и нейросети увеличивают точность классификации нарушений роста плода до 90 %, однако выборки составляли менее 1000 наблюдений и не содержали внешней валидации [4, 5]. P. Punyapet et al. подтвердил прогностическую ценность простых УЗ-параметров (окружность живота плода (ОЖ), длина бедренной кости плода (ДБ)) в сочетании с клиническими факторами (AUC 0,79) [6]. J.K. Patterson et al. построили модель прогноза маловесного плода на данных стран с низким и средним уровнем дохода на душу населения – чувствительность (Se) составила всего 72 % при специфичности (Sp) 85 % [7].

Таким образом, большинство исследований на сегодняшний день использует небольшие однократные срезы УЗИ, ограничено одной страной или популяцией, редко проходит внешнюю валидацию и не учитывает динамику фетометрии. S. Sanchez-Martinez et al. впервые сопоставили высоко- и низкодоходную когорты (n = 1266) и показали, что объединение биометрии и допплерометрии повышает AUC до 0,81–0,85; однако анализ ограничивался единичным поздним скринингом без учета динамики фетометрических показателей, клинической картины и социального статуса матери [8]. Ö. Dülger et al. применили девять алгоритмов машинного обучения для прямого расчета массы плода; эластичная сетевая регрессия обеспечила среднюю ошибку ±284 г, но задача оценки риска рождения маловесного плода и внешняя валидация не рассматривались [9].

Таким образом, несмотря на успехи перечисленных исследований, остаются следующие ключевые пробелы:

1. Динамика роста. Требуется модель, учитывающая несколько УЗ-точек у одной беременной.
2. Оценка клинических данных. Модель в своем прогнозе должна опираться не только на данные фетометрии, но и на клинические параметры беременной, ее социальный статус и вредные привычки.
3. Мультизадачность. Совмещение регрессии (срок/масса) и классификации (риск рождения маловесного новорожденного) позволяет улучшить калибровку, но редко реализуется.
4. Крупные наборы данных и внешняя проверка. Необходимы модели, обученные на тысячах исследований с обязательной внешней валидацией.

С учетом изложенного целью настоящей работы является разработка и внешняя проверка мультизадачной модели машинного обучения, которая на основе динамических фетометрических данных и клинического профиля матери надежно прогнозирует риск рождения ребенка с низкой массой тела и одновременно уточняет гестационный возраст. Модель создается на крупнейшем в России наборе (более 8000 УЗИ) и призвана восполнить выявленные в литературе пробелы.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование, протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол № 01/2025 от 29.01.2025). Методология согласована с рекомендациями TRIPOD. В базу для обучения и валидации модели искусственного интеллекта включены данные 5477 беременных женщин с одноплодной беременностью, проходивших наблюдение и родивших в Кировском областном клиническом перинатальном центре, г. Киров, в период с 2016 по 2023 г.

В выборку попадали беременные женщины, удовлетворяющие следующим условиям: подтвержденная дата последней менструации при регулярном цикле (28–30 дней), что позволяло корректно рассчитать гестационный возраст; одноплодная беременность; возраст от 18 до 45 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных; соответствие менструальных сроков беременности данным эхографии, в частности копчико-теменному размеру, измеренному в I триместре гестации, что подтверждалось повторными измерениями; срочные роды в сроке 37 нед. 0 дней – 41 нед. 6 дней. Из выборки исключались случаи, связанные с наличием факторов, способных исказить результаты исследования: многоплодная беременность; наличие хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации и выраженных осложнений беременности, таких как преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет и другие патологии; выявленные анатомические аномалии развития плода на этапе УЗИ; преждевременные роды в сроке менее 37 нед. 0 дней или переношенная беременность сроком 42 нед. 0 дней и более.

Общая частота новорожденных с массой менее 10-го процентиля для соответствующего срока беременности составила 5,8 % (316 случаев из 5477). В исходной базе данных каждая запись соответствовала единому УЗ-сеансу и содержала

итоговую массу новорожденного, антропометрические, клинические и социальные параметры беременной, что позволило сформировать лонгитюдную структуру (до трех скринингов на пациентку) (табл. 1).

На этапе предобработки данных записи с отсутствием хотя бы одного ключевого фетометрического параметра исключались (1,9 % от базы). Единичные пропуски в клинических признаках заполнялись модой (категориальные) или медианой (непрерывные). Заданное 3×IQR-правило для каждого количественного признака; крайние значения (< 0,4 %) проверялись по первичным протоколам УЗИ и либо корректировались, либо удалялись. Непрерывные признаки стандартизированы (z-score) по статистике тренировочной подвыборки. Кодирование категорий: двоичное (0/1) для бинарных факторов; one-hot для переменных с более чем двумя градациями. Вся выборка была разделена на две части: для обучения и теста. Использовано стратифицированное разбиение «беременные» 80 % / 20 % (train/test) с учетом частоты встречаемости маловесных новорожденных. Все УЗИ одной женщины попадали только в одну выборку для исключения «утечки» данных.

Архитектура трансформера (табл. 2) включала 2 слоя self-attention, 4 головы, размер скрытого пространства 32; обучалась Adam (lr = 1e-3) с Dropout 0,25 и Early Stopping (patience = 10). Оценка качества предсказаний модели проводилась с помощью следующих показателей: регрессия – средняя абсолютная ошибка (MAE), средняя квадратичная ошибка прогнозирования (RMSE), коэффициент детерминации (R^2); классификация: точность, чувствительность (Se), специфичность (Sp), площадь под ROC-кривой (AUC); 95%-й доверительный интервал для AUC рассчитывали методом ДеЛонга; калибровка вероятностей – изотоническая регрессия (sklearn). Интерпретация признаков – SHAP (TreeExplainer/DeepExplainer) по лучшей модели.

Статистический анализ выполнен в среде Python 3.10 (библиотеки pandas, numpy, scikit-learn 1.3, lightgbm 4.0, xgboost 2.0, optuna 3.5, shap 0.43). Нормальность распределений оценивалась с помощью теста Шапиро – Уилка, в зависимости от его результатов по непрерывным признакам группы сравнивали с помощью t-теста Стьюдента или критерия Манна – Уитни, по категориальным переменным – с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера; при множественных тестах применена коррекция Бонферрони. Для определения значимости различий моделей

Таблица 1. *Категории собранных переменных*

Table 1. *Categories of collected variables*

Блок переменных	Показатель
Фетометрия	Бипариетальный размер, лобно-затылочный размер, окружность головки (ОГ), ОЖ, ДБ
Материнские характеристики	Возраст, рост, масса до беременности (индекс массы тела), хронические заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т.д.), осложнения гестации (преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность), курение, уровень стресса (шкала PSS-10), паритет
Социальные факторы	Образование, занятость, семейный доход
Метеопараметры	Сезон/квартал беременности

Таблица 2. *Архитектуры и гиперпараметры примененных моделей машинного обучения*

Table 2. *Architectures and hyperparameters of applied machine learning models*

Задача	Алгоритм	Гиперпараметр
Регрессия (гестационный возраст)	XGBoost, CatBoost, LightGBM	bayes-оптимизация (Optuna, 100 итераций)
Классификация (маловесность, 0/1)	XGBoost-классификатор, LightGBM-классификатор, мультизадачная трансформер-сеть	scale_pos_weight для баланса классов

(AUC) применяли z-тест ДеЛонга. Уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

В итоге реализована модульная pipeline-структура (sklearn pipeline) с возможностью последующего дообучения на новых данных.

Результаты

В исследование включено 5477 беременных с 8396 УЗ-обследованиями. Частота рождения детей с низкой массой тела (менее 10-го процентиля для соответствующего срока беременности) составила 5,8 % (316 из 5477). Масса тела новорожденных в контрольной группе составила 3,32 ± 0,42 кг, тогда как в группе маловесного плода – 2,16 ± 0,34 кг ($p < 0,001$). У матерей новорожденных с нарушением роста значимо чаще, чем у женщин контрольной группы, встречались плацентарная недостаточность (соответственно 25,32 и 0,97 %, $p < 0,001$), гипертонические расстройства беременности (19,30 и 4,98 %, $p < <0,001$) и активное курение (32 и 14 %, $p < 0,001$).

Сводная оценка регрессионных алгоритмов приведена в табл. 3. Наилучший результат показал стекинговый ансамбль из трех градиентных бустингов (XGBoost, CatBoost, LightGBM): средняя абсолютная ошибка составила 0,29 нед., что эквивалентно приблизительно двум календарным суткам; корень из среднеквадратичной ошибки – 0,40 нед., а R^2 достиг 0,989, свидетельствуя о том, что модель объясняет почти 99 % вариабельности истинного срока беременности. Для сравнения, трансформер-сеть, обученная на той же выборке, обеспечила среднюю абсолютную ошибку 0,35 нед. при $R^2 = 0,985$. Хотя ее точность лишь незначительно уступает ансамблю, нейросетевой подход остается ценным благодаря способности учитывать временную динамику фетометрических измерений.

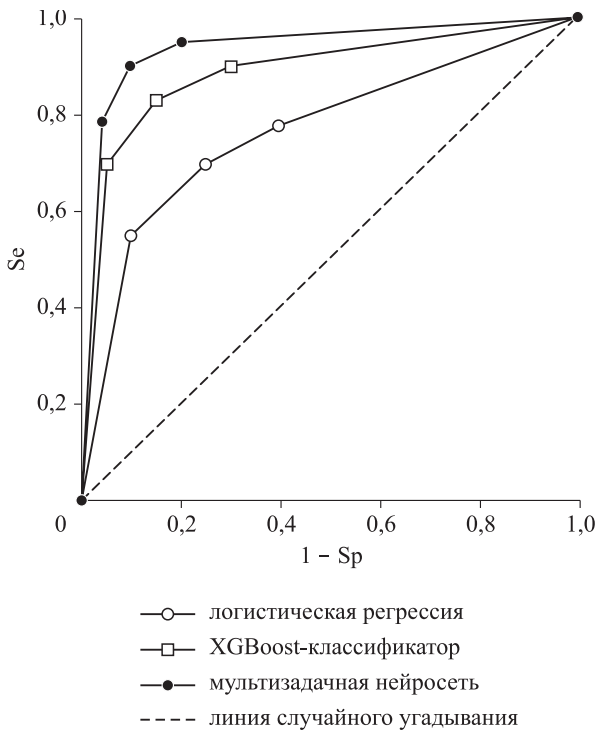
Разработанная линейная регрессионная модель отражает значимый вклад отдельных фетометрических и клинических факторов в точность определения гестационного возраста. Согласно уравнению GA = 10,88 + 0,445·ОЖ + 0,316·ДБ + +0,104·ОГ − 0,490·ПН − 0,293·Курение + 0,218·Паритет, центральную роль в прогнозе срока беременности (GA, нед.) играют ОЖ (см) и ДБ (см), тогда как ОГ (см) имеет более умеренное влияние. Среди материнских характеристик (бинарная переменная: 1 – есть, 0 – нет) наиболее весомое отрицательное влияние оказывает наличие плацентарной недостаточности (ПН) и курения, а увеличение числа предшествующих родов (паритет) способствует небольшому, но значимому удлинению прогнозируемого срока гестации. Использование данного регрессионного уравнения позволяет клиницисту на основании минимального набора ультразвуковых и анамнестических данных получать надежную оценку срока беременности. Это обеспечивает раннее выявление отклонений внутриутробного развития и оперативную коррекцию тактики ведения беременности, тем самым улучшая перинатальные исходы.

Однако наивысшие диагностические показатели продемонстрировала мультизадачная нейросетевая архитектура, в которой единый скрытый слой решает одновременно задачу регрессии (датировка беременности) и бинарной классификации (наличие или отсутствие риска рождения маловесного плода). Для данной модели площадь под ROC-кривой составила 0,96 (95 % доверительный интервал 0,93–0,98), что указывает на исключительную способность правильно ранжировать случаи по вероятности неблагоприятного исхода практически во всем диапазоне пороговых значений. При рабочем пороге, определенном по максимуму индекса Юдена, сеть обеспечила Se 90 % (то есть выявляла девять из десяти реально маловесных новорожденных) при сохранении Sp 96 % (что ограничивает долю ложноположительных срабатываний до 4 %). Совокупная точность классификации достигла 95 %, отражая превосходное общее соответствие предсказаний реальным исходам. Такой баланс метрик говорит

Таблица 3. Ошибки регрессии по моделям (n = 1679 беременных тестовой выборки)

Table 3. Regression errors by models (n = 1679 pregnant women in the test sample)

Модель	MAE, нед.	RMSE, нед.	R^2
Линейная регрессия	0,75	0,95	0,91
XGBoost	0,33	0,45	0,986
CatBoost	0,35	0,48	0,984
LightGBM	0,36	0,50	0,983
Стекинг бустингов	0,29	0,40	0,989
Трансформер-сеть	0,35	0,46	0,985



ROC-кривые мультизадачной нейросети и бустинговых классификаторов при прогнозе риска рождения маловесного плода
ROC curves of a multitasking neural network and boosting classifiers in predicting the risk of having an underweight fetus

о клинической пригодности модели: она минимизирует риск пропуска детей с нарушением роста, одновременно не перегружая систему избыточными «ложными тревогами».

В тестовой когорте из 1095 беременных простая логистическая регрессия послужила отправной точкой: при оптимальном по индексу Юдена пороге она сумела выявить лишь 75 % случаев маловесности (AUC = 0,88), хотя и сохранила высокую Sp (95 %). Переход к деревьям решений позволил незначительно увеличить чувствительность: случайный лес (AUC = 0,91) обнаруживал восемь из десяти детей с нарушениями роста, поддерживая точность 93 %. На ступень выше расположился XGBoost-классификатор (AUC = 0,94): благодаря более гибкому учету нелинейных взаимодействий он улавливал 85 % проблемных беременностей, не повышая долю ложноположительных срабатываний. Наибольший же диагностический выигрыш дала мультизадачная нейросеть, где общий латентный блок одновременно предсказывал гестационный возраст и вероятность маловесности. При той же методике настройки порога Se выросла до 90 %, Sp – до 96 %, а суммарная точность достигла 95 %, что нашло отражение в AUC 0,96. На рисунке видно, как линия нейросети «уходит» левее и выше траекторий других моделей: при ложноположительной доле ≤ 10 % она сохраняет почти максимальную истинно-положительную скорость, тем самым минимизируя риск пропустить задержку внутриутробного роста и одновременно не перегружая систему избыточными тревогами.

Интерпретационный анализ SHAP подтвердил клиническую правдоподобность решений алгоритма. Наиболее весомым оказался показатель ОЖ (38 % совокупной важности), далее следовали ДБ (27 %) и ОГ (8 %). В группе материнских факторов лидировали активное курение (6 %) и паритет (5 %); примечательно, что исключение последнего снижало AUC на 0,02 (p = 0,01), подтверждая его независимый вклад, ранее отмеченный Ö. Dülger et al. [9]. Таким образом, нейросеть опирается на физиологически значимые признаки и сохраняет интерпретируемость, необходимую для клинической интеграции.

После изотонической калибровки кривая соответствия «предсказанная вероятность – фактическая частота» практически совпала с идеальной (оценка Брайера 0,033), что обеспечивает прямую интерпретацию риска для клинициста.

Обсуждение

Наше исследование показывает, что объединение динамической фетометрии с клиническими данными матери и мультизадачным обучением позволяет достичь AUC 0,96 при выявлении риска нарушений темпов роста плода и средней ошибки датировки беременности 0,29 недели. Эти показатели превосходят результаты последних многоцентровых работ: S. Sanchez-Martínez et al. сообщили об AUC 0,81–0,85 даже после добавления допплерометрии [8], а W.T. Bekele получил AUC 0,88 при использовании градиентного бустинга [3]. Наши данные подтверждают, что долгитюдная структура УЗ-серии (1,5 и более обследования на беременность) и совмещение регрессии и классификации снижают переобучение и повышают чувствительность на 5 – 10 п.п. относительно одиночных моделей [10].

Ключевой вклад в прогноз внесла ОЖ (38 % SHAP-важности), что согласуется с выводами Ö. Dülger et al., где данный показатель был ведущим предиктором точности массы [9]. Добавление паритета и курения улучшило AUC на 0,02–0,03, подтверждая гипотезу P. Punyapet, выделившего эти факторы среди основных клинических маркеров задержки роста плода [6].

Практическая значимость

Разработанная модель искусственного интеллекта обладает несколькими уровнями клинической и организационной ценности. При чувствительности 90 % алгоритм выявляет подавляющее большинство случаев задержки роста уже на втором скрининге. Это дает акушеру-гинекологу 8–10 нед. «терапевтического окна» для интенсификации наблюдения, назначения допплерометрии, коррекции питания, контроля артериального давления или решения о досрочном родоразрешении. Своевременное вмешательство снижает вероятность тяжелой гипотрофии, асфиксии и неонатальных осложнений, уменьшая нагрузку на отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

При этом важным является тот факт, что модель развернута в виде легкого REST-сервиса и уже интегрирована в опытный модуль «МИС Роддом». После загрузки протокола стандартного УЗИ система в режиме реального времени маркирует беременных цветовым индикатором риска и формирует краткую справку в электронную карту, что экономит время врача и минимизирует субъективные ошибки интерпретации. Алгоритму требуются лишь пять базовых фетометрических измерений (бипариетальный и лобно-затылочный размер, ОГ, ОЖ, ДБ) и несколько анамнестических характеристик матери; допплер или лабораторные маркеры не обязательны. Поэтому инструмент может использоваться в районных женских консультациях, где нет дорогостоящих сканеров эксперт-класса, а также в телемедицинских проектах: данные вводятся вручную или передаются из протокола, прогноз рассчитывается на облачном сервере.

Моделирование потребности в ресурсах показало, что при внедрении алгоритма и переводе беременных группы высокого риска в режим усиленного наблюдения число госпитализаций в отделения патологии беременности уменьшается примерно на 12 % за счет сокращения числа поздно выявленных случаев нарушений темпов роста плода. Сокращается и средняя продолжительность пребывания новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии (на 1,3 дня), что дает экономию прямых затрат больницы.

Алгоритм легко дообучить на локальных данных другого региона или перенастроить на новый набор признаков (например, с учетом допплер-индексов или биохимических маркеров), что облегчает трансфер технологий и соответствие меняющимся клиническим рекомендациям. Агрегированные данные прогнозов могут формировать дашборды для перинатальных центров и органов управления здравоохранением: динамика доли беременных высокого риска, разбивка по районам, эффективность профилактических программ. Это создает предпосылки для точечного распределения ресурсов и оценки результатов региональных интервенций. Таким образом, предложенный инструмент не только повышает точность диагностики задержки внутриутробного роста, но и вписывается в существующую цифровую инфраструктуру, улучшая клинические исходы и оптимизируя использование ресурсов системы здравоохранения.

Ограничения

Исследование выполнено в одном учреждении и на одном типе УЗ-аппарата. Популяционные и технические различия могут снизить переносимость; требуется внешняя многоцентровая проверка. Несмотря на использование веса классов, чувствительность в подгруппах < 28 нед. требует дополнительной оценки вследствие классового дисбаланса (5,8 % случаев маловесности). Ретроспективная часть выборки ограничивает контроль над качеством исходных записей. Отсутствие допплерометрии в базовой модели упрощает внедрение, но, как показал S. Sanchez-Martínez, фетоплацентарные индексы могут дополнительно повысить точность прогноза [8].

Рекомендации и перспективы

Внешняя валидация на выборках других регионов и аппаратов; использование федеративного обучения для сохранения конфиденциальности. Проспективное клиническое исследование с анализом влияния алгоритма на тактику ведения беременности и неонатальные исходы. Расширение модели включением допплер-показателей и биохимических маркеров (PAPP-A, PlGF), что может быть особенно полезно для раннего (< 24 нед.) скрининга. Разработка интерпретируемого интерфейса для акушеров с визуализацией индивидуальных SHAP-факторов для повышения доверия к решениям искусственного интеллекта.

Таким образом, представленная модель демонстрирует клинически значимую точность и может служить основой для системы поддержки принятия решений в перинатологии, однако ее эффективность должна быть подтверждена в различных популяциях и прохождении полноценной регуляторной оценки [10].

Заключение

Мультизадачный подход («срок + риск маловесности») оказался оптимальным. Совмещенная

нейросеть на динамических УЗ-данных достигла MAE 0,29 нед. по гестационному возрасту и AUC 0,96 при классификации риска рождения ребенка с низкой массой тела. Критически важными предикторами подтверждены ОЖ и ДБ, а из материнских факторов – плацентарная недостаточность, курение и паритет. Исключение любого из этих признаков существенно уменьшает чувствительность и AUC модели.

Список литературы / References

1. Lawn J.E., Ohuma E.O., Bradley E., Idueta L.S., Hazel E., Okwaraji Y.B., Erchick D.J., Yargawa J., Katz J., Lee A.C.C., … Subnational Vulnerable Newborn Measurement Group. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *Lancet.* 2023;401(10389):1707–1719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00522-6

2. Blencowe H., Krasevec J., de Onis M., Black R.E., An X., Stevens G.A., Borghi E., Hayashi C., Estevez D., Cegolon L., … Cousens S. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health.* 2019;7(7):e849–e860. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30565-5

3. Bekele W.T. Machine learning algorithms for predicting low birth weight in Ethiopia. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2022;22(1):232. doi: 10.1186/s12911-022-01981-9

4. Islam Pollob S.M.A., Abedin M.M., Islam M.T., Islam M.M., Maniruzzaman M. Predicting risks of low birth weight in Bangladesh with machine learning. *PLoS One*. 2022;17(5):e0267190. doi: 10.1371/journal.pone.0267190

5. Khan W., Zaki N., Masud M.M., Ahmad A., Ali L., Ali N., Ahmed L.A. Infant birth weight estimation and low birth weight classification in United Arab Emirates using machine learning algorithms. *Sci. Rep.* 2022;12(1):12110. doi: 10.1038/s41598-022-14393-6

6. Punyapet P., Suwanrath C., Chainarong N., Sawaddisan R., Vichitkunakorn P. Predictors of adverse perinatal outcomes in fetal growth restriction using a combination of maternal clinical factors and simple ultrasound parameters. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2023;162(2):669–675. doi: 10.1002/ijgo.14721

7. Patterson J.K., Thorsten V.R., Eggleston B., Nolen T., Lokangaka A., Tshefu A., Goudar S.S., Derman R.J., Chomba E., Carlo W.A., … Bauserman M. Building a predictive model of low birth weight in low- and middle-income countries: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):600. doi: 10.1186/s12884-023-05866-1

8. Sanchez-Martinez S., Marti-Castellote P.M., Hoodbhoy Z., Bernardino G., Prats-Valero J., Aguado A.M., Testa L., Piella G., Crovetto F., Snyder C., … Bijnens B. Prediction of low birth weight from fetal ultrasound and clinical characteristics: a comparative study between a low- and middle-income and a high-income country. *BMJ Glob. Health*. 2024;9(12):e016088. doi: 10.1136/bmjgh-2024-016088

9. Dülger Ö., Dursun A., Osmanoğlu U. Fetal birth weight estimation with machine-learning techniques in 15-40 weeks of pregnancy. *Van. Med. J.* 2024;31(3):186–191.

10. Ranjbar A., Montazeri F., Farashah M.V., Mehrnoush V., Darsareh F., Roozbeh N. Machine learning-based approach for predicting low birth weight. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):803. doi: 10.1186/s12884-023-06128-w

Сведения об авторах:

Иутинский Эдуард Михайлович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5641-0269, e-mail: iutinskiy@ya.ru
Железнов Лев Михайлович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8195-0996, e-mail: rector@kirovgma.ru
Дворянский Сергей Афанасьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-5632-0447, e-mail: Kf1@kirovgma.ru

Information about the authors:

Eduard M. Iutinsky, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5641-0269, e-mail: iutinskiy@ya.ru
Lev M. Zheleznov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8195-0996, e-mail: rector@kirovgma.ru
Sergey A. Dvoryansky, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-5632-0447, e-mail: Kf1@kirovgma.ru

Поступила в редакцию 16.06.2025
После доработки 01.07.2025
Принята к публикации 23.10.2025

Received 16.06.2025
Revision received 01.07.2025
Accepted 23.10.2025

УДК 616.43:616-08-07:616.61-072.72:616.61-005 DOI: 10.18699/SSMJ20250623
Оригинальное исследование / Research article

Влияние эмпаглифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми осложнениями

А.И. Корбут, Р.С. Хапаев, В.В. Климонтов

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Резюме

Нарушение внутрипочечной гемодинамики является одним из звеньев патогенеза хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа (СД2); коррекция этих нарушений является мишенью воздействия лекарственных средств с нефропротективной активностью, например, ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера-2 (НГЛТ2). Целью нашей работы была оценка влияния ингибитора НГЛТ2 эмпаглифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных СД2. **Материал и методы.** В открытом проспективном когортном одноцентровом исследовании до начала приема, на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й день приема эмпаглифлозина (10 мг/сут) проводили мониторинг клинических и лабораторных данных. Параметры кровотока в почке исследовали с помощью ультразвуковой допплерографии, оценивали пиковую систолическую (ПСС), конечно-диастолическую и среднюю скорость (СС) кровотока, индекс резистентности (ИР) внутрипочечных артерий. **Результаты и их обсуждение.** Включено 40 пациентов с СД2 и наличием хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности и/или сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза, 17 мужчин и 23 женщины, от 43 до 76 лет. В артериях коркового вещества на 90-й день приема эмпаглифлозина наблюдалось снижение ПСС и СС в сравнении с периодом до начала лечения ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Эта динамика сохранялась на 180-й день ($p < 0,001$). Наименьшие значения ИР в артериях коркового вещества наблюдались на 180-й день (все $p < 0,01$ в сравнении с периодами до лечения, на 7-й и 28-й день приема эмпаглифлозина). ИР кровотока в мозговом веществе снижался с 7-го по 90-й день ($p = 0,003$). Выявленные изменения внутрипочечной гемодинамики были ассоциированы с динамикой содержания в сыворотке крови креатинина и гликированного гемоглобина A1c, а также альбуминурии. *Заключение.* У больных СД2 на 90–180-й день применения эмпаглифлозина наблюдается снижение внутрисосудистого сопротивления и показателей скоростей кровотока в почке. Изменения внутрипочечного кровотока ассоциированы с гемодинамическим и метаболическим ответом на эмпаглифлозин.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, внутрипочечный кровоток, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера-2, эмпаглифлозин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

Автор для переписки. Климонтов В.В., e-mail: klimontov@mail.ru

Для цитирования. Корбут А.И., Хапаев Р.С., Климонтов В.В. Влияние эмпаглифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми осложнениями. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):236–246. doi: 10.18699/SSMJ20250623

Effect of empagliflozin on intrarenal blood flow parameters in patients with type 2 diabetes and vascular complications

A.I. Korbut, R.S. Khapaev, V.V. Klimontov

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

Abstract

Impaired intrarenal hemodynamics is one of the links in the pathogenesis of chronic kidney disease in type 2 diabetes (T2D); correction of these disorders is the target of drugs with nephroprotective activity, such as sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. The aim of our study was to evaluate the effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on intrarenal blood flow parameters in patients with T2D. **Material and methods.** In an open prospective cohort single-center study, clinical and laboratory data were monitored before the start of treatment, on the 7th, 28th, 90th, and 180th day of taking empagliflozin 10 mg/day. The study of renal blood flow parameters was carried out using Doppler ultrasonography, peak systolic (PSV), end-diastolic, and mean velocity (MV) of blood flow, as well as resistance index (RI) of intrarenal arteries were assessed. **Results and discussion.** Forty patients with T2D and chronic kidney disease, chronic heart failure and/or atherosclerotic cardiovascular disease were included, 17 men and 23 women, aged 43 to 76 years. In the arteries of the cortex, on the 90th day of empagliflozin administration, a decrease in PVR and MV was observed compared to the period before the start of treatment ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). This dynamics was maintained on the 180th day ($p < 0.001$). The lowest values of RI in the arteries of the renal cortex were observed on the 180th day (all $p < 0.01$ compared to the periods before treatment, on the 7th and 28th days of empagliflozin administration). IR of blood flow in the medulla decreased from the 7th to the 90th day (⑦ = 0.003). The revealed changes in intrarenal hemodynamics were associated with the dynamics of serum creatinine and glycated hemoglobin A1c content, as well as of albuminuria. **Conclusions.** In patients with T2D, a decrease in intravascular resistance and blood flow rates in the kidney is observed on the 90–180th day of empagliflozin use. Changes in intrarenal blood flow are associated with the hemodynamic and metabolic response to empagliflozin.

Key words: type 2 diabetes mellitus, intrarenal blood flow, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, empagliflozin.

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

Financing. The work was carried out as part of the state assignment for 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. Korbut A.I., Khapaev R.S., Klimontov V.V. Effect of empagliflozin on intrarenal blood flow parameters in patients with type 2 diabetes and vascular complications. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):236–246. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250623

Введение

Сахарный диабет (СД) – лидирующая причина хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности (ТПН). По оценкам экспертов Международной федерации диабета (IDF), распространенность ХБП среди больных СД достигает 30–40 % [1]. В России терминальная почечная недостаточность является причиной 2 % смертей среди больных СД 2 типа (СД2) [2]. Изменение внутрипочечной гемодинамики, в частности, увеличение периферического сопротивления в артериальном русле почки вследствие структурных изменений либо нарушений регуляции диаметра, рассматривается в качестве одного из механизмов развития и прогрессирования ХБП при СД [3].

Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) с доказанной в клинических исследованиях нефропротективной активностью, например эмпаглифлозина, рекомендуется больным СД2 и ХБП [4]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME выявлена способность эмпаглифлозина уменьшать риск развития или прогрессирования ХБП у больных СД 2 типа на 39 %, риск развития терминальной почечной недостаточности – на 56 % [5]. Изменения внутрипочечной гемодинамики могут быть одним из механизмов реализации благоприятных почечных эффектов иНГЛТ2. Известно, что иНГЛТ2 вызывают снижение внутриклубочкового давления на начальных этапах за счет сужения приносящей артериолы. В дальнейшем, при продолжении приема препаратов этой группы, возможно уменьшение внутрисосудистого сопротивления за счет реализации долгосрочных эффектов, в частности, противовоспалительного и антифибротического [6, 7].

Метод ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) позволяет оценить показатели кровотока и резистентности сосудов коркового и мозгового вещества почки, в том числе на ранних стадиях ХБП. Большим преимуществом метода является его неинвазивность, отсутствие необходимости

использования контрастного вещества, возможность проведения исследований в динамике. Количественные параметры, получаемые с помощью УЗДГ, коррелируют с морфологическими изменениями в почках и прогнозом ХБП [8, 9]. В настоящее время изменения внутрипочечного кровотока и резистентности внутрипочечных сосудов на фоне лечения иНГЛТ2 мало изучены, что дало основание для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – оценить влияние иНГЛТ2 эмпалифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных СД2.

Материал и методы

Дизайн исследования – одноцентровое открытое проспективное неконтролируемое исследование. Выборка пациентов сформирована на основании критериев включения и исключения из числа лиц, получавших специализированную медицинскую помощь в клинике НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины от 40 до 80 лет; 2) диагноз СД2, установленный по критериям ВОЗ (1999–2013 гг.); 3) уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) в пределах индивидуальных целевых значений или выше индивидуального целевого уровня не более чем на 1,0 % на фоне лечения сахароснижающими препаратами (кроме иНГЛТ2) в виде монотерапии или комбинаций, в том числе с базальным инсулином; 4) наличие как минимум одного из следующего: ХБП 1–3-й стадии (С1–3), хроническая сердечная недостаточность II–III ФК (по NYHA), наличие сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Критерии исключения: 1) СД 1 типа и другие специфические типы СД; 2) индекс массы тела ≥ 40 кг/м^2; 3) беременность на момент включения в исследование либо ее планирование в течение ближайших 6 месяцев; 4) терапия иНГЛТ2 на протяжении последних трех месяцев перед включением в исследование; 5) базис-болюсный режим инсулинотерапии; 6) эпизоды кетоацидоза в анамнезе; 7) урогенитальная инфекция (на момент включения); 6) ХБП 4–5 стадии, диализ или трансплантация почек в анамнезе; 7) острые инфекционные заболевания (включая COVID-19), перенесенные в течение последних трех месяцев перед включением в исследование; 8) сопутствующие аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, злокачественные новообразования; 9) гемодинамически значимое нарушение проходимости артерий почек.

В исследование включено 40 пациентов, 17 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 43 до 76 лет (медиана 62,5 года). Длительность СД с момента постановки диагноза варьировала от одного года до 39 лет (медиана 8,5 года). Медиана индекса массы тела составила 31,8 кг/м^2 (интерквартильный диапазон (ИКД) 29,6–35,3 кг/м^2). На момент включения в исследование метформин принимали 33 пациента, препараты сульфонилмочевины – 10, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 5, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – 3, препараты инсулина – 10.

Диагноз ХБП верифицирован у 25 пациентов: ХБП С1 и С2 – у 15, ХБП С3А – у 7, ХБП С3Б – у 3. Среди больных СД2 и ХБП величина соотношения содержания альбумина и креатинина (АКМ) у 9 участников исследования соответствовала ХБП А1, у 12 – ХБП А2, у четырех – ХБП А3. Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ), в том числе АГ 1-й степени – 6, 2-й степени – 11, 3-й степени – 23. Медикаментозное лечение включало ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (n = 8), блокаторы рецепторов ангиотензина II (n = 16), β-адреноблокаторы (n = 21), дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (n = 18), диуретики (n = 20). ИБС диагностирована у 9 участников, в анамнезе у четверых имелся инфаркт миокарда, у двоих – острое нарушение мозгового кровообращения, у 35 пациентов выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, у 29 – атеросклероз артерий нижних конечностей.

Обследование участников исследования проведено в соответствии с действующей версией клинических рекомендаций по СД2 у взрослых [4]. Протокол исследования подразумевал прием эмпаглифлозина (Берингер Ингельхайм, ФРГ) в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение шести месяцев, пациенты обеспечивались препаратом на период участия в исследовании. Приверженность лечению оценивалась на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й день приема эмпаглифлозина. У участников, получавших монотерапию на момент включения в исследование, предшествующая сахароснижающая терапия отменялась. У пациентов, получавших комбинированную сахароснижающую терапию, перед назначением эмпаглифлозина проводилась деинтенсификация лечения с прекращением приема препаратов сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

Фармакодинамический эффект эмпаглифлозина оценивали по динамике суточной глюкозурии и фракционированной экскреции глюкозы с мочой (ФЭГМ). Для характеристики сахароснижающего действия эмпаглифлозина определено содержание в сыворотке крови глюкозы натощак до приема препарата, на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й

день приема препарата, а также HbA1c до приема препарата, на 90-й и 180-й день терапии. Функцию почек контролировали по уровню креатинина сыворотки крови, измеренного энзиматическим методом, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI (2021). Исследование отношения АКМ в утренней порции мочи проведено на биохимическом анализаторе Beckman Coulter (Китай).

УЗИ почек проводили на аппарате Voluson E8 Expert (GE HealthCare, США) перед началом исследования, а также на 180-й день. Измеряли линейные размеры правой и левой почки с расчетом объема органа, а также толщину паренхимы. Пиковую систолическую (ПСС), конечную диастолическую (КДС) и среднюю скорость (СС) кровотока по внутрипочечным артериям определяли в трех участках каждой почки (верхняя, средняя и нижняя треть органа) с помощью УЗДГ на ультразвуковой диагностической системе RS85 (Samsung Medison, Южная Корея) до начала приема эмпаглифлозина, а также на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й день приема. Параметры кровотока изучали с учетом рекомендаций экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине по стандартизации протокола УЗИ почечных артерий у взрослых [10]. По полученным показателям рассчитывали индекс резистентности (ИР) по формуле: ИР = (ПСС – КДС)/КДС.

Для проведения статистического анализа использовали пакет статистических программ Statistica 64, версия 12 (StatSoft, США). Анализ распределения количественных данных выполняли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Распределение всех исследованных количественных переменных отличалось от нормального, поэтому они описаны как медианы и ИКД (Me [Q1–Q3]). Номинальные данные представлены как абсолютные значения и процентная доля. Статистическую значимость различий между тремя и более повторными измерениями оценивали по критерию Фридмана, между парными повторными измерениями – по критерию Уилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05, с поправкой Бонферрони в случае множественных сравнений. Для оценки взаимосвязей между количественными показателями применен корреляционный анализ Спирмена.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (заключение № 166 от 24.06.2021 и № 173 от 10.06.2022).

Результаты

Динамика метаболических показателей, гематокрита и массы тела

Терапия эмпаглифлозином сопровождалась увеличением суточной глюкозурии с 7-го дня лечения (табл. 1). Максимум экскреции глюкозы наблюдался на 28-й день терапии. ФЭГМ показала сходную динамику. Среднее снижение уровня HbA1c составило 0,53 и 0,41 % на 90-й и 180-й день приема эмпаглифлозина соответственно (*см.* табл. 1). Мы не наблюдали статистически значимых изменений концентраций общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в течение исследования. На 90-й и 180-й день зарегистрировано уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов на фоне оптимизации терапии статинами, а также мочевой кислоты. Величина гематокрита в ходе исследования не изменилась. Наблюдалось снижение массы тела: на 90-й день – на 2 [0–3] кг, на 180-й день – на 3 [0–4] кг (см. табл. 1).

Динамика показателей функции почек, альбуминурии и размеров почек

На 7-й день приема эмпаглифлозина уровень креатинина был максимальными, с последующим снижением (см. табл. 1). Начальное уменьшение рСКФ было наиболее заметно на 7-й день; у 20 участников оно превышало 5 мл/мин×1,73 м^2, у семи находилось в пределах 1–5 мл/мин×1,73 м^2, у остальных снижения рСКФ не зафиксировано. На 180-й день различия по содержанию креатинина и рСКФ отсутствовали. Отношение АКМ не показало значимых изменений (p = 0,053). Суммарный объем ткани почек и толщина почечной паренхимы не изменились во время исследования (см. табл. 1).

Исходные показатели внутрипочечного кровотока

На момент включения в исследование параметры кровотока в почке характеризовались наличием градиентов как по направлению от синуса почки к корковому веществу, так и между верхним, средним и нижним сегментами (табл. 2). Величина ПСС в артериях мозгового и коркового вещества почки составляла 62,5 [50,8–80,2] и 40,8 [31,2–54,0] % от величины ПСС в артериях синуса почки. Аналогичные закономерности мы наблюдали для КДС и СС. Значения ИР были статистически меньше в артериях коркового и мозгового вещества почки в сравнении с почечным синусом, а также в артериях коркового вещества в сравнении с мозговым (*см.* табл. 2). Верхние сегменты почки характеризовались наибольшими значениями ПСС, КДС и СС на уровне

Таблица 1. *Динамика лабораторных и инструментальных показателей в ходе исследования*

Table 1. *Dynamics of laboratory parameters during the study*

Параметр	День исследования				
	0-й	7-й	28-й	90-й	180-й
Содержание глюкозы в моче, г/сут	2,2 [0,1–14,9]	30,8 [21,1–41,4] ***	32,3 [17–43,3] ***	18,9 [12,9–26,7] **,#,^	19,5 [14,8–25,5] **
ФЭГМ, %	1,0 [0,1–5,8]	20,1 [11,9–26,9] ***	18 [7,7–27,1] ***	9,7 [6,2–14,8] ***,##	10,9 [7,8–12,7] ***,#
Масса тела, кг	89 [84–100]	Н	89 [85–99]	87 [81–97] ***	86 [78–96] **
Содержание HbA1c, %	6,9 [6,1–8,7]	Н	Н	6,6 [5,9–7,2] ***	6,6 [6,1–8] **
Гематокрит, %	41 [39–44]	Н	43 [40–45]	42 [40–45]	43 [39–45]
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,19 [4–6,14]	Н	Н	4,27 [3,46–5,27]	3,8 [3,19–5,35]
Содержание холестерина ЛПВП, ммоль/л	1,17 [0,95–1,37]	Н	Н	1,26 [0,98–1,41]	1,23 [1–1,39]
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л	3,86 [2,43–4,4]	Н	Н	2,22 [1,58–3,54] ***	1,74 [1,36–2,77] ***
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,53 [1,21–2,75]	Н	Н	1,56 [1,15–2,36] **	1,45 [1,12–1,9] **
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	330 [267–384]	Н	Н	272 [234–314] ***	271 [224–342] ***
Содержание креатинина, мкмоль/л	80,1 [69,7–95,1]	84 [72–99]	83 [66,5–97]	79,4 [66–97] #	83 [72–101]
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	83 [62–100]	77 [58–92] **	81 [62–97]	79 [66–101]	78 [60–93]
АКМ, мг/ммоль	0,7 [0,45–2,2]	Н	Н	1,04 [0,5–3,7]	1,31 [0,83–4,77]
Толщина паренхимы правой почки, мм	19 [18–20]	Н	Н	Н	19 [18–20]
Толщина паренхимы левой почки, мм	19 [18–20]	Н	Н	Н	19 [18–20]
Объем почек, мл	328 [298–403]	Н	Н	Н	330 [279–385]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в начале приема препарата (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), на 7-й (# – при $p < 0,01$, ## – при $p < 0,001$) и 28-й день приема препарата (^ – при $p < 0,01$); «Н» – измерения не проводились.

синуса и коркового вещества, для нижних сегментов мозгового вещества были характерны минимальные значения показателей скоростей кровотока и сосудистого сопротивления. Показатели внутрипочечного кровотока и внутрисосудистого сопротивления, оцененные в различных участках органа, были ассоциированы с возрастом, длительностью СД2, рСКФ и АКМ (табл. 3).

Динамика показателей внутрипочечного кровотока

На 90-й и 180-й день исследования наблюдалось снижение ПСС во внутрипочечных артериях на уровне коркового вещества почки в сравнении с исходными значениями ($p = 0,0002$ и $p < 0,0001$ соответственно, рис. 1, 2). Снижение ПСС в артериях коркового вещества на 180-й день также было статистически значимым при сравнении с 7-м днем приема препарата ($p = 0,004$). СС кровотока в артериях коркового вещества уменьшилась на 90-й и 180-й день ($p = 0,004$ и $p = 0,002$ соответственно). Значимое изменение КДС при этом отсутствовало ($p = 0,17$). ИР был снижен на 7-й, 28-й и 180-й день ($p < 0,001$). ПСС, КДС, СС и ИР в артериях почечного синуса на фоне

Таблица 2. *Исходные значения параметров кровотока в почке*

Table 2. *Baseline values of blood flow parameters in the kidney*

Параметр	Уровень	Почечный синус	Мозговое вещество	Корковое вещество
ПСС, см/с	Верхний	46,3 [38,7 – 58,5] ^,†	30,4 [25,3 – 37,3] *,††	18,8 [15,6 – 23] *,#,^^
	Средний	46,2 [33,5 – 53,9]	28,5 [21,7 – 36,7] *,†	16 [13,8 – 18,8] *,#
	Нижний	41,4 [33 – 52,7]	26,3 [20,6 – 30,8] *	16,8 [13,5 – 21,9] *,#
КДС, см/с	Верхний	14,4 [11,7 – 18,6] ^	9,9 [8,2 – 12,5] *	7,4 [5,4 – 9,1] *,#,^^
	Средний	13,6 [10,3 – 16,7]	9,3 [7,3 – 11,6] *	5,8 [4,7 – 7,3] *,#,†
	Нижний	12,2 [10 – 16,4]	9,3 [7,1 – 10,9] *	6,5 [5,1 – 8,2] *,#
СС, см/с	Верхний	25,5 [21 – 30,9] ^,†	16,6 [14 – 20,6] *	11,4 [8,4 – 13,5] *,#,^^
	Средний	24,4 [18,8 – 29,6]	16 [11,8 – 20] *	9,3 [8,1 – 10,9] *,#,†
	Нижний	22,6 [17,8 – 29]	15,2 [11,9 – 17,1] *	9,7 [7,9 – 12,5] *,#
ИР, отн. ед.	Верхний	0,69 [0,64 – 0,72]	0,67 [0,62 – 0,72] *,††	0,62 [0,58 – 0,68] *,#
	Средний	0,69 [0,65 – 0,72]	0,68 [0,61 – 0,72] *,††	0,61 [0,57 – 0,68] *,#
	Нижний	0,68 [0,64 – 0,74]	0,65 [0,59 – 0,69] *	0,62 [0,57 – 0,67] *,#

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей, оцененных на уровне почечного синуса (* – при $p < 0,001$), мозгового вещества (# – при $p < 0,001$), средней трети почки (^ – при $p < 0,01$, ^^ – при $p < 0,001$) и нижней трети почки († – при $p < 0,01$, †† – при $p < 0,001$).

применения эмпаглифлозина значимо были одинаковыми (см. рис. 1, 2). Величины ПСС, КДС и СС в артериях мозгового вещества также не показали статистически значимых изменений, в то же время на 90-й день приема эмпаглифлозина наблюдалось снижение ИР кровотока в сравнении с 7-м днем. Сходные изменения наблюдались для скоростей кровотока и ИР в корковом и мозговом веществе почки, нормированных на величины, оцененные в почечном синусе, и для градиентов значений скоростей кровотока и ИР в почке (см. рис. 1, 2).

Прирост содержания креатинина сыворотки крови на 7-й, 28-й и 90-й день приема препарата коррелировал с динамикой ИР в синусе почки в первые 7 дней терапии ($r = –0,2$; $p < 0,001$). Мы обнаружили положительную корреляцию между изменением уровня HbA1c и изменением ИР в почечном синусе в первые 90 дней лечения ($r > 0,21$, $p < 0,002$). Концентрация HbA1c на 90-й день приема эмпаглифлозина также положительно коррелировала с динамикой градиентов ПСС, КДС, СС между корковым веществом и синусом почки в эти сроки ($r > 0,20$; $p < 0,003$). Обнаружена прямая статистически значимая зависимость между содержанием HbA1c и величиной ИР в корковом и мозговом веществе почки, в почечном синусе.

Нежелательные явления

У одного участника исследования наблюдался кандидоз наружных половых органов, который не потребовал отмены препарата и разрешился на фоне соблюдения рекомендаций по гигиене.

Обсуждение

Результаты исследования динамики показателей внутрипочечного кровотока у больных СД2 в течение шестимесячного курса терапии эмпаглифлозином свидетельствуют о значимом влиянии препарата и ассоциации изменений параметров с метаболическим ответом на эмпаглифлозин. Согласно предыдущим исследованиям, изменения показателей внутрипочечного кровотока, в частности, увеличение ИР, наблюдаются у больных СД2 при величинах рСКФ и АКМ, не соответствующих критериям ХБП [11, 12]. ИР более 0,7 отн. ед. можно рассматривать в качестве ультразвуковых критериев поражения почек [12, 13]. Другие авторы указывают «пороговое» значения ИР более 0,65 как фактор риска снижения функции почек в динамике [9, 14]. В нашей работе значения ИР, превышающие эти показатели, находились на уровне верхнего квартиля, что свидетельствует об отсутствии исходных значимых нарушений внутрипочечного кровотока у большинства участников исследования.

Начало терапии эмпаглифлозином было ассоциировано со значимыми изменениями показателя сосудистого сопротивления ИР в артериях коркового и мозгового вещества почки. В корковом веществе, кроме того, наблюдалось уменьшение

Таблица 3. *Ассоциации клинических и лабораторных данных с параметрами кровотока в почке*

Table 3. *Associations of clinical and laboratory characteristics with intrarenal blood flow parameters*

Уровень	Параметр кровотока	Ассоциированный параметр, значение коэффициента корреляции Спирмена r и уровень его значимости *p*
Почечный синус, верхние сегменты	ИР	Возраст: $r = 0,4$, $p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,29$, $p = 0,01$ рСКФ: $r = –0,23$, $p = 0,04$ АКМ: $r = 0,31$, $p = 0,006$
Почечный синус, средние сегменты	ПСС	АКМ: $r = 0,32$, $p = 0,005$
	СС	АКМ: $r = 0,26$, $p = 0,03$
	ИР	Возраст: $r = 0,41$, $p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,33$, $p = 0,003$ АКМ: $r = 0,31$, $p = 0,006$
Почечный синус, нижние сегменты	ИР	Длительность СД2: $r = 0,34$, $p = 0,002$ АКМ: $r = 0,27$, $p = 0,02$
Мозговое вещество, верхние сегменты	КДС	рСКФ: $r = 0,39$, $p < 0,001$
	СС	рСКФ: $r = 0,29$, $p = 0,01$
	ИР	Возраст: $r = 0,44$, $p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,23$, $p = 0,046$ рСКФ: $r = –0,34$, $p < 0,001$
Мозговое вещество, средние сегменты	ПСС	АКМ: $r = 0,33$, $p = 0,003$
	КДС	рСКФ: $r = 0,25$, $p = 0,02$
	СС	АКМ: $r = 0,26$, $p = 0,02$
	ИР	Возраст: $r = 0,41$, $p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,22$, $p = 0,047$ рСКФ: $r = –0,23$, $p = 0,03$ АКМ: $r = 0,27$, $p = 0,02$
Мозговое вещество, нижние сегменты	КДС	рСКФ: $r = 0,23$, $p = 0,04$
	ИР	Возраст: $r = 0,47$, $p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,34$, $p = 0,002$ рСКФ: $r = –0,25$, $p = 0,03$ АКМ: $r = 0,25$, $p = 0,03$
Корковое вещество, верхние сегменты	ИР	Длительность СД2: $r = 0,27$, $p = 0,02$
Корковое вещество, средние сегменты	КДС	рСКФ: $r = 0,29$, $p = 0,009$
	СС	рСКФ: $r = 0,30$, $p = 0,008$
	ИР	Возраст: $r = 0,25$, $p = 0,03$
Корковое вещество, нижние сегменты	ПСС	рСКФ: $r = 0,27$, $p = 0,02$
	СС	рСКФ: $r = 0,24$, $p = 0,04$
	ИР	Возраст: $r = 0,26$, $p = 0,02$ Длительность СД2: $r = 0,25$, $p = 0,02$

ПСС и СС кровотока. Указанные изменения наблюдались после трех месяцев лечения, но не в первую неделю и месяц терапии. Данные литературы о влиянии иНГЛТ2 на внутрипочечный кровоток противоречивы. Сообщалось о снижении ПСС и ИР в течение суток после назначения дапаглифлозина [15]. В другом исследовании прием эмпаглифлозина в течение месяца не менял ИР почечных артерий [16]. В рандомизированном сравнительном исследовании [17] показано снижение ИР и увеличение КДС кровотока у больных СД2 без снижения рСКФ после двух лет лечения эмпаглифлозином в дозе 25 мг в сутки; в работу включали преимущественно больных

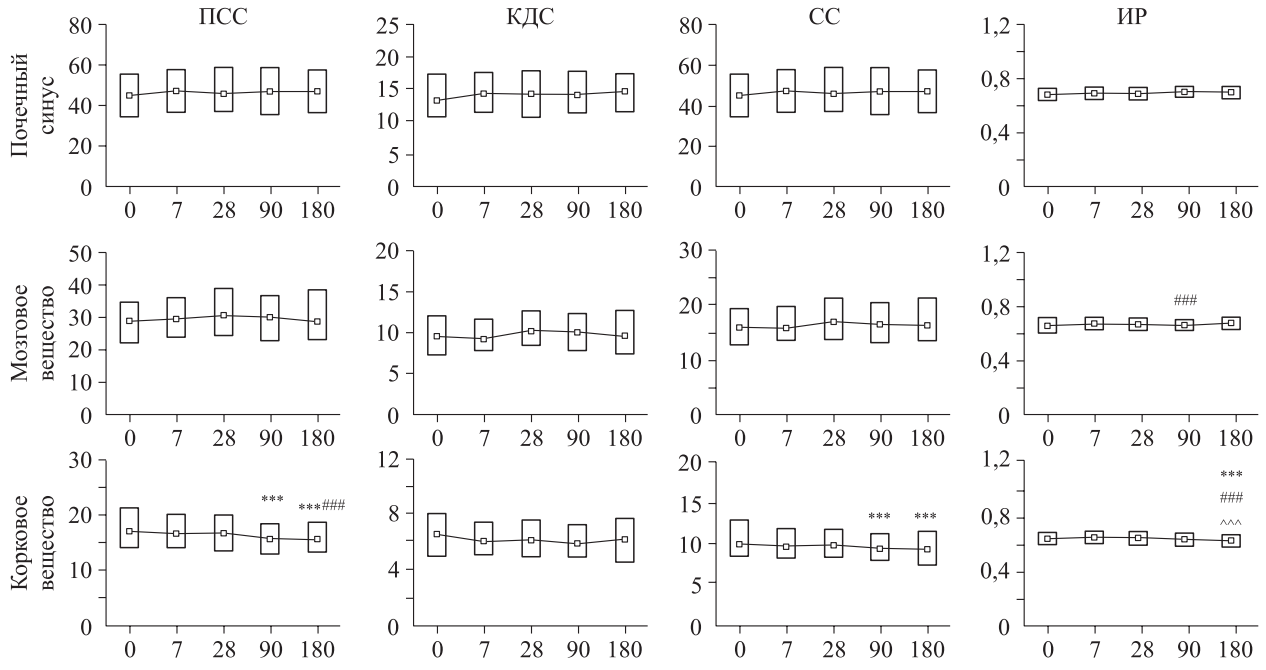


Рис. 1. *Динамика показателей внутрипочечного кровотока у больных СД2 на фоне терапии ингибитором НГЛТ2. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в начале приема препарата (*** – при p < 0,001), на 7-й (## – при p < 0,01, ### – при p < 0,001) и 28-й день приема препарата (^^^ – при p < 0,001). Данные выражены в см/с (ПСС, КС, СС) и отн. ед. (ИР)*

Fig. 1. *Dynamics of intrarenal blood flow parameters in patients with T2D during treatment with an SGLT2 inhibitor; *** p < 0.001 compared with baseline (0), ## p < 0.01, ### p < 0.001 compared with the 7th day of treatment, ^^^ p < 0.001 compared with the 28th day of treatment. Data are expressed in cm/s (ПСС, КС, СС) and rel. units (ИР)*

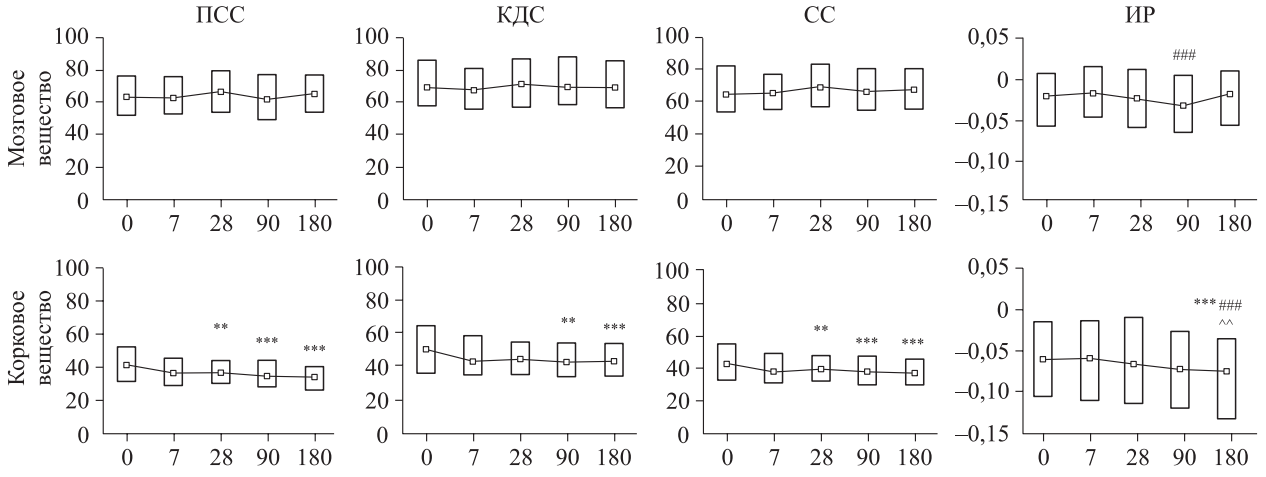


Рис. 2. *Изменение градиентов внутрипочечного кровотока у больных СД2 на фоне терапии ингибитором НГЛТ2. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в начале приема препарата (** – при p < 0,01, *** – при p < 0,001), на 7-й (## – при p < 0,01, ### – при p < 0,001) и 28-й день приема препарата (^^ – при p < 0,01). Данные выражены в % от показателя, оцененного в почечном синусе (ПСС, КДС и СС), и разнице абсолютных значений между показателем на уровне коркового либо мозгового вещества и показателем, оцененным в синусе почки (ИР)*

Fig. 2. *Changes in intrarenal blood flow gradients in patients with T2D during therapy with an SGLT2 inhibitor; ** p < 0.01, *** p<0.001 compared with the start of drug administration (0), ## p < 0.01, ### p < 0.001 compared with the 7th day of drug administration; ^^ p < 0.01 compared with the 28th day of drug administration. Data are expressed as % of the value assessed in the renal sinus (ПСС, КС, СС) and the difference in absolute values between the value at the level of the cortex or medulla and the value assessed in the renal sinus (ИР)*

с повышенной альбуминурией (стадией А2) без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. Мы также наблюдали снижение величины ИР в артериях коркового вещества почек после 6 месяцев приема эмпаглифлозина 10 мг в сутки. Однако, согласно нашим данным, изменение ИР происходит в большей степени за счет изменения ПСС, нежели КДС. Не исключено, что наблюдаемые различия могут быть обусловлены различиями в характеристиках больных.

Известно, что иНГЛТ2 уменьшают реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, что ведет к увеличению доставки натрия к macula densa, активирует механизм тубулогломерулярной обратной связи, тем самым вызывая сужение афферентных артериол и уменьшение давления в клубочках. Это, в свою очередь, может привести к уменьшению почечного кровотока и первоначальному снижению рСКФ [7]. Эмпаглифлозин вызывает снижение артериального давления и повышение эндотелий-независимой вазодилатации у больных СД2 [18], что может сопровождаться уменьшением резистентности почечных сосудов. Показано увеличение мочевой экскреции мощных вазодилататоров – аденозина и простагландина – на фоне терапии иНГЛТ2 у пациентов с СД2 [19]. Вероятно, эти эффекты эмпаглифлозина могут лежать в основе наблюдаемого в нашем исследовании преимущественного изменения ПСК и ИР в корковом веществе почки на фоне начала применения препарата у больных СД2. Долгосрочное влияние иНГЛТ2 на сосудистое русло почек требует дальнейших исследований.

На параметры кровотока в почках могут оказывать влияние многие факторы. Он увеличивается при ожирении, беременности, во второй фазе менструального цикла, на фоне высокобелковой и высокосолевой диеты и применения ингибиторов АПФ. Факторами, уменьшающими внутрипочечный кровоток, являются пожилой возраст, женский пол, дегидратация, интенсивная физическая нагрузка, психологический стресс, повышение температуры тела, использование нестероидных противовоспалительных средств и бета-блокаторов. Применение диуретиков может как уменьшать, так и увеличивать внутрипочечный кровоток [20]. В ходе исследования мы старались минимизировать факторы, которые могут потенциально повлиять на внутрипочечный кровоток. Тем не менее значимую часть участников исследования составили лица пожилого возраста, большинство пациентов имели ожирение, некоторые получали ингибиторы АПФ. На фоне терапии эмпаглифлозином мы наблюдали снижение массы тела. Это могло быть одним из факторов уменьшения ПСС и СС кровотока в корковом веществе почки.

К ограничениям исследования относятся открытый неконтролируемый дизайн, небольшой размер выборки, набор пациентов в одном клиническом центре и относительно короткий срок наблюдения. Результаты репрезентативны по отношению к популяции больных СД2, получающих иНГЛТ2, с учетом применявшихся критериев включения и исключения. Преимущества исследования заключаются во всесторонней оценке параметров кровотока в различных структурах почек с анализом градиентов и сопоставлении динамики этих параметров с изменениями метаболизма и функции почек на фоне лечения эмпаглифлозином. Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность применения УЗДГ внутрипочечных артерий в качестве дополнительного исследования для оценки ответа на терапию иНГЛТ2.

Заключение

У больных СД2, имеющих ХБП, хроническую сердечную недостаточность и/или сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза, на фоне применения иНГЛТ2 эмпаглифлозина наблюдается снижение ИР в артериях почки на уровне коркового и мозгового вещества по данным УЗДГ на 90-й и 180-й день лечения; на 180-й день лечения отмечается уменьшение ПСС и СС кровотока во внутрипочных артериях. Выявленные изменения ассоциированы с динамикой уровня креатинина сыворотки и рСКФ. Полученные данные дополняют представления о почечных эффектах иНГЛТ2 и демонстрируют возможность оценки динамики показателей кровотока на фоне их применения.

Список литературы / References

1. Diabetes and Kidney Disease. IDF Atlas Reports. 2023. Available at: https://diabetesatlas.org/atlas/diabetes-and-kidney-disease/.

2. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.). Сах. диабет. 2023;26(5):404–417. doi: 10.14341/DM13090

Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Shestakova M.V., Dedov I.I., Mokrysheva N.G. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2023;26(5):404–417. [In Russian]. doi: 10.14341/

DM13090

3. Hang X., Ma J., Wei Y., Wang Y., Zang X., Xie P., Zhang L., Zhao L. Renal microcirculation and mechanisms in diabetic kidney disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2025;16:1580608. doi: 10.3389/fendo.2025.1580608

4. 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(S2):1–157. doi: 10.14341/DM13042

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov 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/DM13042

5. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Zinman B.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920

6. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. *Сах. диабет.* 2017;20(1):75–84. doi: 10.14341/DM8005

Korbut A.I., Klimontov V.V. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):75–84. [In Russian]. doi: 10.14341/DM8005

7. Салухов В.В., Халилов Ю.Ш., Шустов С.В., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сах. диабет.* 2021;23(5):475–491. doi: 10.14341/DM12123

Salukhov V.V., Khalilov Yu.Sh., Shustov S.B., Popov S.I. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2020;23(5):475–491. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12123

8. Geraci G., Ferrara P., La Via L., Sorce A., Calabrese V., Cuttone G., Paternò V., Pallotti F., Sambataro G., Zanoli L., … Carollo C. Renal resistive index from renal hemodynamics to cardiovascular risk: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Diseases.* 2025;13(6):178. doi: 10.3390/diseases13060178

9. Bigé N., Lévy P.P., Callard P., Faintuch J.M., Chigot V., Jousselin V., Ronco P., Boffa J.J. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol. 2012;13:139.* doi: 10.1186/1471-2369-13-139

*10. М*итькова М.Д., Балахонова Т.В., Ветшева Н.Н., Глазун Л.О., Кадрев А.В., Куликов В.П., Тимина И.Е., Хамидова Л.Т., Шумилина М.В., Митьков В.В. Стандартизация протокола ультразвукового исследования почечных артерий у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). *Ультразвук. и функц. диагност.* 2021;(2):80–96. doi: 10.24835/1607-0771-2021-2-80-96

Mitkova M.D., Balakhonova T.V., Vetsheva N.N., Glazun L.O., Kadrev A.V., Kulikov V.P., Timina I.E., Khamidova L.T., Shumilina M.V., Mitkov V.V. Recommendations for ultrasound examination of native renal arteries in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM). *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2021;(2):80–96. [In Russian]. doi: 10.24835/1607-0771-2021-2-80-96

11. Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Особенности допплерографических показателей внутрипочечного кровотока при сахарном диабете тип 2 и его ассоциации с артериальной гипертонией. *Артериал. гипертензия.* 2009;15(6):652–659. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-652-659

Koshelskaya O.A., Zhuravlyova O.A., Karpov R.S. Intrarenal blood flow Doppler spectra in diabetes mellitus type 2. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension. 2009;15(6):652–659. [*In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-652-659

12. Шипилова Д.А., Нагибович О.А., Щукина Н.А. Возможности допплерографии в оценке внутрипочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;(3):99–102. doi: 10.17816/brmma50542

Shipilova D.A., Nagibovich O.A., Shchukina N. A. Doppler ultrasoundgraphy capability in the evaluation of renal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;(3):99–102. [In Russian]. doi: 10.17816/brmma50542

13. Toledo C., Thomas G., Schold J.D., Arrigain S., Gornik H.L., Nally J.V., Navaneethan S.D. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015;66(2):382–388. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536

14. Гажонова В.Е., Жукова А.С., Чистяков А.А., Рощупкина С.В., Романова М.Д., Краснова Т.Н. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. *Терапевт. арх.* 2015;87(6):29–33. doi: 10.17116/terarkh201587629-33

Gazhonova V.E., Zhykova A.S., Chistyakov A.A., Roshchupkina S.V., Romanova M.D., Krasnova T.N. Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease. *Terapevtich-*

eskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2015;87(6):29–33. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201587629-33

15. Solini A., Giannini L., Seghieri M., Vitolo E., Taddei S., Ghiadoni L., Bruno R.M. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8

16. Zanchi A., Pruijm M., Muller M.E., Vitolo E., Taddei S., Ghiadoni L., Bruno R.M., Bonny O., Wuerzner G., Burnier M. Twenty-four hour blood pressure response to empagliflozin and its determinants in normotensive non-diabetic subjects. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:854230. doi: 10.3389/fcvm.2022.854230

17. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. Эффективность эмпаглифлозина в комбинированной нефропротективной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Нефрология*. 2021;25(6):56–62. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Akaev R.O. Efficiency of empagliflosin in combined nephroprotective therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nefrologiya = Nephrology.* 2021;25(6):56–62. [In Russian]. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

18. Kristensen D.K., Mose F.H., Buus N.H., Duus C.L., Mårup F.H., Bech J.N., Nielsen S.F. SGLT2 inhibition improves endothelium-independent vasodilatory function in type 2 diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2025;27(3):1123–1131. doi: 10.1111/dom.16097

19. van Bommel E.J.M., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., Tonneijck L., Smits M.M., Emanuel A.L., Bozovic A., Danser A.H.J., Geurts F., Hoorn E.J., … van Raalte D.H. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by postglomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020;97(1):202–212. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.013

20. Alhummiany B., Sharma K., Buckley D.L., Soe K.K., Sourbron S.P. Physiological confounders of renal blood flow measurement. *MAGMA.* 2024;37(4):565–582. doi: 10.1007/s10334-023-01126-7

Сведения об авторах:

Корбут Антон Иванович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3502-5892, e-mail: korbutai@icgbio.ru
Хапаев Рустам Сагитович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6861-7152, e-mail: rskhapaev@outlook.com
Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Information about the authors:

Anton I. Korbut, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3502-5892, e-mail: korbutai@icgbio.ru
Rustam S. Khapaev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6861-7152, e-mail: rskhapaev@outlook.com
Vadim V. Klimontov, doctor of medical sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Поступила в редакцию 01.08.2025
После доработки 15.09.2025
Принята к публикации 12.11.2025

Received 01.08.2025
Revision received 15.09.2025
Accepted 12.11.2025

УДК 616.831-006 DOI: 10.18699/SSMJ20250624
Оригинальное исследование / Research article

Модель сверточной нейронной сети для сегментации магнитно-резонансных изображений с опухолями головного мозга

И.О. Никишев[1], Г.С. Сергеев[2], В.Ю. Верещагин[1], А.Л. Кривошапкин[2, 3, 4]

[1] Московский политехнический университет
107023, г. Москва, ул. Большая Семёновская, 38

[2] Европейский Медицинский Центр
129090, г. Москва, ул. Щепкина, 35

[3] Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

[4] Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Резюме

Точная и быстрая сегментация магнитно-резонансных (МР) изображений с объемными образованиями головного мозга, например глиобластом и менингиом, помогает спланировать хирургическое и лучевое лечение, увеличить безопасность и радикальность хирургического вмешательства, что в свою очередь позволяет повысить общую продолжительность жизни пациентов и безрецидивный период. Цель исследования – разработка и оценка эффективности глубокой сверточной нейронной сети с пропускающими соединениями для автоматической сегментации объемных образований головного мозга (менингиомы и глиобластомы) на послеоперационных МР-изображениях, а также анализ ее точности в сравнении с ручной экспертной сегментацией и существующими методами. **Материал и методы.** В работе рассмотрены создание архитектуры, вдохновленной моделью SegResNet, обучение на BraTS2024-GLI и BraTS2024-MEN-RT, описан метод составления обучающей выборки, снижающий дисбаланс классов, и произведен анализ результатов в сравнении с участниками соревнований BraTS 2024. **Результаты и их обсуждение.** Разработанная модель обучена и протестирована на двух наборах данных послеоперационных изображений глиобластомы и менингиомы. Проанализирован ряд метрик для сравнения модели с описанными в литературе методами, а также ее оценки в контексте вариабельности ручной сегментации разными экспертами. Модель достигает коэффициента Сёренсена 0,8299 при сегментации менингиомы и 0,7028 при сегментации контраст-накапливающей области глиобластомы. Кроме того, сегментация модели дает точную оценку объема области опухоли, о чем свидетельствуют высокие значения коэффициента внутриклассовой корреляции – 0,9661 для менингиомы и 0,8339 для глиобластомы. В целом разработанная модель требует меньше ресурсов для обучения и получения результата. **Заключение.** Модель производит сегментацию как минимум на уровне эксперта, но со значительно меньшей вариабельностью, в особенности при оценке объема опухоли после хирургического лечения.

Ключевые слова: МРТ, нейроонкология, искусственный интеллект, сегментация опухолей головного мозга, глиобластома, менингиома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Сергеев Г.С., e-mail: dr.gssergeev@gmail.com
Для цитирования. Никишев И.О., Сергеев Г.С., Верещагин В.Ю., Кривошапкин А.Л. Модель сверточной нейронной сети для сегментации магнитно-резонансных изображений с опухолями головного мозга. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):247–255. doi: 10.18699/SSMJ20250624

Convolutional neural network model for segmentation of magnetic resonance images with brain tumors

I.O. Nikishev[1], G.S. Sergeev[2], V.Yu. Vereshchagin[1], A.L. Krivoshapkin[2, 3, 4]

[1] *Moscow Polytechnic University*
107023, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya st., 38

[2] *European Medical Center*
129090, Moscow, Shchepkina st., 35

[3] *Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumb*
117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st., 6

[4] *Meshalkin National Medical Research Center of Minzdrav of Russia*
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya st., 15

Abstract

Accurate and fast segmentation of magnetic resonance (MR) images with volumetric brain formations, such as glioblastomas and meningiomas, helps plan surgical and radiation treatment, increase the safety and radicality of surgical intervention, which in turn allows to increase the overall life expectancy of patients and the disease-free period. It is required for the development and evaluation of the effectiveness of a deep convolutional neural network with transmission connections for automatic segmentation of volumetric brain formations (meningiomas and glioblastomas) on postoperative MR images, as well as analysis of its accuracy in comparison with manual expert segmentation and existing methods. **Material and methods.** The paper considers the creation of an architecture inspired by the SegResNet model, training on BraTS2024-GLI and BraTS2024-MEN-RT, describes a method for compiling a training sample that reduces class imbalance, and analyzes the results in comparison with participants in the BraTS 2024 competition. *Results and discussion.* The developed model was trained and tested on two datasets of postoperative images of glioblastoma and meningioma. Several metrics are analyzed to compare the model with the methods described in the literature, as well as to evaluate it in the context of the variability of manual segmentation by different experts. The model achieves a Sorensen coefficient 0.8299 for meningioma segmentation and 0.7028 for glioblastoma contrast-accumulating region segmentation. In addition, the segmentation of the model provides an accurate estimate of the volume of the tumor area, as evidenced by the high values of the coefficient of intra-class correlation – 0.9661 for meningioma and 0.8339 for glioblastoma. Overall, the developed model requires fewer resources for learning and getting results. Conclusions. Model performs segmentation at least at the expert level, but with significantly less variability, especially when assessing the volume of the tumor after surgical treatment.

Key words: MRI, neuro-oncology, artificial intelligence, brain tumor segmentation, glioblastoma, meningioma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Sergeev G.S., e-mail: dr.gssergeev@gmail.com
Citation. Nikishev I.O., Sergeev G.S., Vereshchagin V.Yu., Krivoshapkin A.L. Convolutional neural network model for segmentation of magnetic resonance images with brain tumors. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6): 247–255. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250624

Введение

Центральный регистр опухолей головного мозга в США в последнем своем отчете декларировал заболеваемость 24,71 случая на 100 000 человек. Наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью мозга была глиобластома (14,2 % всех опухолей и 50,1 % всех злокачественных опухолей), а наиболее распространенной незлокачественной опухолью – менингиома (39,7 % всех опухолей и 55,4 % всех незлокачественных опухолей) [1]. В России диагностируют около 34 000 случаев опухолей головного мозга ежегодно. Диагностика опухолей ЦНС включает в себя сочетание клинической оценки пациента (осмотр врачом) и визуализационных исследований [2].

С целью нейровизуализации чаще всего используется МРТ головного мозга с контрастированием. Данный метод позволяет подробно визуализировать структуры головного мозга, определить размер, месторасположение и тип опухоли. Расширенные методы МРТ, такие как функциональная МРТ, трактография, магнитно-резонансная (МР) эластография могут предоставить дополнительную информацию характеристиках опухоли [3–5]. Сегментация опухолей на МРТ головного мозга является критически важной частью работы нейрохирурга, нейрорадиолога, онколога для предоперационного прогнозирования гистологического типа опухоли, планирования операции на нейронавигационных станциях и лучевой терапии, послеоперационной

оценки степени резекции, оценки объемных показателей опухоли в динамике при комбинированном лечении и прогнозировании выживаемости [6–8].

Основополагающим постулатом современной нейрохирургии является максимально безопасная резекция опухоли, позволяющая увеличить общую продолжительность жизни пациентов и безрецидивный период [9, 10]. Для расчета степени резекции опухоли используется соотношение между хирургическим удалением и предоперационным объемом опухоли. Долгое время объем опухоли на разных этапах лечения измерялся с использованием грубых мер, таких как двумерное произведение наибольшего осевого диаметра контраст-накапливающей части опухоли, согласно критериям оценки ответа (RANO) [11]. Ручная сегментация объема требует много времени от специалиста, имеет высокую меж- и внутриэкспертную изменчивость и очень зависит от опыта специалиста [12, 13]. Коэффициент внутриклассовой корреляции (КВК) и обобщенный индекс соответствия (ОИС) между специалистами при определении контраст-накапливающей части глиобластомы до хирургического лечения были на высоком уровне (КВК 0,99, ОИС 0,79), однако показали плохую согласованность в послеоперационном периоде (КВК 0,92, ОИС 0,32) [13].

За последние 20 лет произошло методологическое развитие в области сегментации медицинских изображений. Классические методы включают в себя пороговые модели [14], сегментацию растущей областью [15], классификационные модели [16], такие как K-ближайших соседей, случайный лес и байесовское моделирование. Эти методы используются в трех широко используемых программных пакетах для автоматизированного анализа изображений мозга – SPM5 [17], FreeSurfer [18] и FSL [19].

Для сегментации послеоперационных МР-изображений чаще всего применяются полуавтоматические методы, объединяющие один или несколько алгоритмов. Описано использование комбинации методов, включая энтропийный анализ, кластеризацию, активные контуры, метод множества уровней, анализ по оттенкам серого и построение гистограмм. Однако приведенные подходы инициализируются операторами, а валидируются на одноцентровых наборах данных, и не получили широкого распространения в связи с их сложностью [6, 20–23].

В 2012 г. сверточная нейронная сеть (СНС) обошла классические методы и заняла первое место в конкурсе ISBI'12 по сегментации мембран [24]. С тех пор подходы на основе СНС доминируют в литературе о сегментации медицинских изображений; наиболее распространена предложенная в 2015 г. архитектура U-Net [25]. Например, в конкурсе по сегментации дооперационных МР-изображений глиобластомы BraTS-2023 практически все лидирующие архитектуры представляют собой варианты U-Net [26]. На сегодняшний день подавляющая часть исследований по автоматизированной сегментации менингиомы и глиобластомы, включая все предыдущие задачи BraTS, сосредоточена исключительно на предоперационных изображениях, что ограничивает клиническую полезность метода [27]. Сегментация послеоперационных изображений является более сложной клинически значимой задачей.

Материал и методы

Данные

В настоящей работе обучение СНС производится на двух наборах данных: BraTS2024-GLI [28] и BraTS2024-MEN-RT [29], включающих послеоперационные изображения глиобластомы и менингиомы.

Предобработка

Набор данных BraTS2024-MEN-RT содержит снимки, размер и ориентация в пространстве которых зависит от аппарата МРТ. Поэтому выполнена регистрация к шаблону SRI24 [30], удалены черепа алгоритмом HD-BET [31], изображения нормализованы (нулевое среднее, единичная дисперсия) и кадрированы для удаления пустого фона. Набор BraTS2024-GLI уже представлен в пространстве SRI24 с удаленным черепом и изображения аналогично нормализованы и кадрированы.

Алгоритм выборки

Обучение моделей проводилось на двухмерных срезах МР-изображений по всем трем измерениям, что позволило увеличить количество обучающих примеров из ограниченного набора данных (по одному примеру на каждый возможный двумерный срез). Отсутствие пространственной информации вдоль оси среза компенсируется подачей соседних срезов модели. Двухмерные свертки требуют меньше вычислений, позволяя проводить больше итераций обучения за тот же промежуток времени.

Для сегментации менингиомы используется метод, когда каждый срез дополняется тремя соседними сверху и снизу (недостающие срезы дублируются) с формированием семиканального изображения, где сегментируется средний (четвертый) срез. Сегментация глиобластомы выполняется на основе четырех МР-модальностей

(T1, T1c, T2, FLAIR). С каждым срезом дополнительно используют два соседних сверху и снизу, получая пятисрезовые последовательности для каждой модальности – всего 20 срезов объединяются в одно двадцатиканальное изображение.

Из-за небольшого размера опухолей большинство срезов не содержит патологических изменений. Для устранения дисбаланса классов перед началом каждой эпохи в выборку добавляют равное число случайных пустых срезов и срезов с патологией, после чего перемешивают данные. Таким образом, половина тренировочных изображений содержит сегментационные метки. Чтобы улучшить способность модели к обобщению, во время обучения применялись аугментация: произвольная вырезка областей размером 96×96, зеркальное отражение и поворот на 90° с вероятностью 75 %.

Архитектура

Архитектура модели основана на SegResNet [32], сходной с U-Net [25], но использующей суммирование вместо конкатенации, что сокращает число каналов вдвое и уменьшает количество параметров декодера. Оригинальная сеть SegResNet принимает объемные области 160×192×128 пикселей и использует трехмерную свертку, что требует большого объема памяти. Для ее обучения авторы использовали NVIDIA Tesla V100 32 ГБ с пакетом размера 1. Разработанная нами модель сегментирует менингиому по семиканальным изображениям размером 96×96, глиобластому – по двадцатиканальным, применяется двумерная свертка. Для обучения достаточно 2,4 Гб видеопамяти (при размере пакета 32), для вывода – всего 80 МБ. Это позволяет использовать модель без специализированной аппаратной части. Архитектура включает энкодер, декодер и точечную свертку (рисунок).

Энкодер состоит из трех уровней, уменьшая разрешение изображения вдвое и удваивая число каналов на каждом этапе. Выходы уровней энкодера суммируются с соответствующими входами декодера. Изображение после энкодера имеет размер 256×12×12. Декодер включает три слоя, увеличивающих пространственные размеры карты признаков и вдвое сокращающих количество каналов. Билинейная повышающая дискретизация заменена на транспонированные свертки. Все свертки, кроме последней, имеют фильтр 3×3, финальная свертка (1×1) формирует требуемое число сегментов. Увеличение пакета до 32 привело к замене групповой нормализации на па-

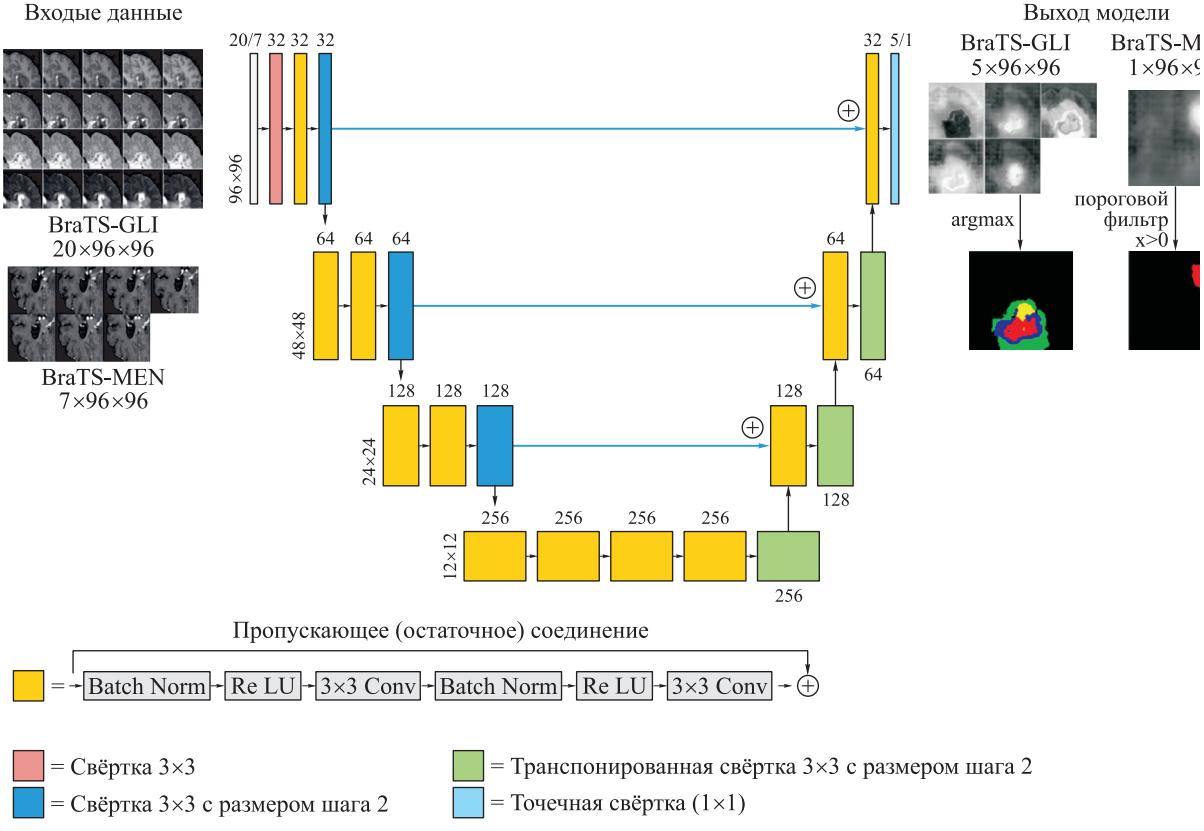


Диаграмма архитектуры разработанной модели
Architecture diagram of the developed model

кетную. Разработанная архитектура используется для обеих задач и различается количеством каналов входного изображения и количеством классов, на которые производится сегментация. Всего модель имеет 6,6 млн параметров.

Обучение

Обе модели обучались с нуля методом адаптивной оценки моментов (Adam) [33] с параметрами $\beta_1 = 0{,}9$, $\beta_2 = 0{,}999$ и $\epsilon = 10^{-8}$. Использовался 1-цикловый планировщик скорости обучения [34]. Параметр длины прогревания (warmup learning rate) выбран как 10 % от количества обучающих шагов, т. е. планировщик повышал скорость обучения с 4×10^{-5} до максимальной 1×10^{-3} за изначальные 10 % шагов обучения, а во время оставшихся 90 % шагов скорость обучения постепенно снижалась до 1×10^{-8}. Метод оптимизации и максимальная скорость обучения подбирались методом решетчатого поиска в интервале от 1×10^{-4} до 1×10^{-2} размером шага 0,2 для нескольких методов оптимизации – стохастический градиентный спуск (SGD) и SGD с импульсом Нестерова.

Функция потерь представляет собой сумму фокальной функции потерь [35] и функции потерь на основе «мягкой» дифференцируемой версии коэффициента Сёренсена (soft dice), где пересечение заменяется умножением [36]. Перед вычислением функции потерь к выходу модели применяются сигмоида для бинарной сегментации менингиомы и многопеременная логистическая функция (softmax) для многоклассовой сегментации глиобластомы. Для многоклассовой сегментации функция потерь рассчитывается для каждого класса и усредняется.

Для бинарной сегментации, имея предсказания модели p_i и настоящий класс y_i, для i-го пикселя, фокальная функция потерь представляет собой версию взвешенной перекрестной энтропии с дополнительным фактором, фокусирующим обучение на сложных экземплярах:

$$FocalLoss\ (x_i) = -\alpha_i\ (1 - x_i)^{\gamma}\ log\ (x_i),$$

где $x_i = p_i$, если $\gamma_i = 1$, иначе $1 - p_i$; α устанавливается как обратная частота класса на сегментации, т. е. единица, деленная на долю пикселей, на которых присутствует сегментируемый класс, среди всех пикселей; γ – гиперпараметр фокусировки на более сложных экземплярах, в данной работе взято значение 2.

Для бинарной сегментации функция потерь Сёренсена для предсказанной маски сегментации p и реальной маски сегментации y одного обучающего экземпляра вычисляется следующим образом:

$$DiceLoss\ (p, y) = 1 - \frac{2py + \epsilon}{p + y + \epsilon},$$

где ϵ – небольшой коэффициент, предотвращающий деление на 0, если делитель равен 0. В данной работе $\epsilon = 10^{-5}$.

Обе модели обучались в течение 100 эпох. При обучении на наборе данных BraTS-GLI каждая эпоха включала 419 936 обучающих примеров, составленных согласно алгоритму выборки (раздел 1.3) из 1000 объемных изображений обучающего набора данных. Для валидации использовалась неразмеченная валидационная выборка из соревнования, представленного Synapse. Из оставшихся 350 исследований составлена тестовая выборка для расчета коэффициента Жаккара и КВК. В BraTS-MEN-RT каждая эпоха включала 97 910 обучающих примеров, составленных из 400 исследований, оставшиеся 100 исследований были взяты для валидации. Обучение производилось после завершения соревнования, поэтому дополнительная неразмеченная выборка с Synapse не использовалась. Для сегментации менингиомы обучены две модели: одна на изображениях с удалением черепа, и одна без удаления черепа.

Использование модели

После обучения модель делает предсказание для каждого среза МР-изображений путем перемещения окна. Предсказания усредняются на пересечениях областей. Для увеличения точности сегменты берутся по трем осям с поворотами и отражениями, всего получается 24 варианта исходного трехмерного МР-изображения, прогнозы которых также усредняются. Это важно для интеграции информации третьего измерения при работе двухмерных моделей с объемными изображениями. Например, при сегментации менингиомы коэффициент Сёренсена на тестовой выборке варьирует от 0,576 до 0,625, однако усреднение позволяет добиться повышения коэффициента до 0,804. Также на сегментации удаляются объекты с объемом менее 64 пикселей, что повышает коэффициент Сёренсена до 0,8299.

Результаты

Сегментация менингиомы

Оценка полученной модели производилась по метрикам: коэффициент Сёренсена, мера Жаккара, чувствительность, специфичность, и КВК между объемами опухоли на предсказанных и истинных сегментациях тестового набора. Результаты модели для задачи сегментации менингиомы с удалением и без удаления черепа представлены в табл. 1. Можно сделать вывод, что удаление черепа снижает качество сегментации менингиомы. Вероятной причиной является то, что на многих исследованиях менингиома находится близко к

Таблица 1. *Значения метрик для двух вариантов модели при сегментации менингиомы*

Table 1. Metric values for two variants of the meningioma segmentation model

Модель	Коэффициент Сёренсена	Коэффициент Жаккара	Чувствительность	Специфичность	КВК
С удалением черепа	0,7723	0,6781	0,8354	0,9997	0,9661
Без удаления черепа	0,8299	0,7309	0,7518	0,9996	0,9870

Таблица 2. *Показатели сегментации послеоперационной глиобластомы для разных классов*

Table 2. *Segmentation metrics of postoperative glioblastoma for different classes*

Класс	Коэффициент Сёренсена	Коэффициент Жаккара	Чувствительность	Специфичность	КВК
Dice_ET	0,7028	0,6459	0,5328	0,9990	0,8399
Отек	0,8653	0,7667	0,3868	0,9860	0,8426
Некроз	0,6684	0,6151	0,6570	0,9999	0,9267
Область резекции	0,6276	0,6144	0,5763	0,9995	0,8826
Ядро опухоли	0,6956	0,6861	0,5036	0,9991	0,8722
Вся опухоль	0,8777	0,8476	0,4909	0,9865	0,8817

черепу, и в некоторых случаях алгоритм удаления черепа также удаляет часть опухоли. Три команды-участника соревнования BraTS2024-MEN (meningioma segmentation post-treatment) с наибольшими значениями коэффициента Сёренсена: 0,849, 0,823 и 0,821; полученный в данной статье коэффициент 0,8299 сравним с лидирующими в соревновании командами.

Сегментация глиобластомы

Для задачи сегментации послеоперационных изображений глиобластомы метрики рассчитываются для каждого сегментированного класса, а также для всей опухоли (усиливающая опухоль, отек и некроз) и ее ядра (часть опухоли, накапливающая контраст (Dice_ET), и некроз), описывающего то, что обычно удаляется во время хирургической операции. КВК между объемами каждой области на предсказанных и истинных сегментациях тестового набора рассчитывается по модели ICC(A,1) [37], для сравнения с результатами, полученными в [13], где эта же модель используется для оценки вариабельности между экспертами. Результаты представлены в табл. 2. Среди результатов участников соревнования BraTS2024-GLI (glioma segmentation post-treatment) коэффициент Сёренсена для Dice_ET варьирует от 0,001 до 0,763. Три команды-участника соревнования BraTS2024-GLI (Meningioma segmentation post-treatment) с наибольшим значениями коэффициента Сёренсена: 0,763, 0,751 и 0,748. Следовательно, полученное значение 0,703 свидетельствует о хорошем результате и достаточно точной сегментации опухоли.

Обсуждение

СНС (например, U-Net и DeepLab) существенно улучшили сегментацию медицинских изображений, повышая точность диагностики болезней и облегчая обработку сложных данных для выделения органов и опухолей, что важно для планирования терапии и мониторинга пациентов [38]. СНС способны автоматически извлекать признаки из области интереса непосредственно из входных изображений. Результаты по сегментации послеоперационных изображений менингиомы с использованием этого же набора данных несколькими моделями приводятся в работе [39]. Для задачи сегментации менингиомы модель MedNext-Large с трехмерной сверткой 5×5×5 [40], обученная на комбинации реальных и сгенерированных диффузионными моделями синтетических изображений опухоли, показала наивысшее значение коэффициента Сёренсена (0,8214). MedNext-Large требует специализированного оборудования, авторы использовали два кластера с 48 и 96 Гб видеопамяти для обучения, но, как видно из табл. 1, менее вычислительно затратная двумерная модель показывает аналогич-

ный коэффициент Сёренсена.

Оценка результатов может быть также произведена в контексте вариабельности ручной сегментации между разными экспертами. При ранних постоперационных обследованиях КВК объема контраст-накапливающей опухоли на сегментациях экспертов нейрорадиологов с 8–20 годами опыта и 1–5 годами опыта оценивается как 0,92 и 0,60 соответственно; КВК объема не накапливающей контраст опухоли – как 0,25 и 0,15 соответственно, что свидетельствует о крайне низком уровне согласованности [13]. В то же время согласованность объемов опухолей на сегментациях обученной модели с сегментациями экспертов, разметивших набор данных, высокая (более 0,7). ОИС является средним значением коэффициента Жаккара каждой пары сегментаций несколькими экспертами одного пациента. В послеоперационном периоде при сегментации контраст-накапливающей опухоли ОИС оценивается в 0,32 у экспертов с 8–20 годами опыта и в 0,2 у экспертов с 1–5 годами опыта; у обученной модели коэффициент Жаккара равен 0,65. По сравнению с этими показателями, модель имеет низкую вариабельность с тщательной сегментацией несколькими экспертами, предоставленной в наборе данных. Из этого следует, что модель производит сегментацию как минимум на уровне эксперта, но со значительно меньшей вариабельностью, в особенности при оценке объема опухоли.

Заключение

В статье описан и проанализирован подход в сегментации объемных образований головного мозга на разных этапах лечения с помощью глубоких СНС. Использована архитектура с применением пропускающих соединений, осуществляющая сегментацию срезов объемного МР-изображения, но с использованием двумерной свертки. Описан алгоритм составления обучающей выборки двумерных срезов из набора объемных изображений, позволяющий избежать дисбаланса классов при обучении модели. Разработанная модель обучена и протестирована на двух наборах данных послеоперационных изображений глиобластомы и менингиомы. Проанализирован ряд метрик для сравнения модели с описанными в литературе методами, а также ее оценки в контексте вариабельности ручной сегментации разными экспертами. Модель достигает коэффициента Сёренсена в 0,8299 при сегментации менингиомы и 0,7028 при сегментации контраст-накапливающей области глиобластомы. Кроме того, сегментация модели дает точную оценку объема области опухоли, о чем свидетельствуют высокие значения КВК – 0,9661 для менингиомы и 0,8339 для глиобластомы.

Список литературы / References

1. Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol*. 2022;24(Supplement_5):v1–v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202

2. Клинические рекомендации. Первичные опухоли центральной нервной системы. 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pervichnye_opuholi_cns.pdf

Clinical guidelines. Primary tumors of the central nervous system. 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pervichnye_opuholi_cns.pdf [In Russian].

3. Idu A.A., Bogaciu N.S., Ciurea A.V. Brain imaging and morphological plasticity in glioblastoma: a literature review. *J. Med. Life*. 2023;16(3):344–347. doi: 10.25122/jml-2022-0201

4. Hughes J.D., Fattahi N., van Gompel J., Arani A., Meyer F., Lanzino G., Link M.J., Ehman R., Huston J. Higher-resolution magnetic resonance elastography in meningiomas to determine intratumoral consistency. *Neurosurgery*. 2015;77(4):653–659. doi: 10.1227/NEU.0000000000000892

5. Yeh F.C., Irimia A., Bastos D.C.D.A., Golby A.J. Tractography methods and findings in brain tumors and traumatic brain injury. *NeuroImage*. 2021;245:118651. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118651

6. Krivoshapkin A.L., Sergeev G.S., Gaytan A.S., Kalneus L.E., Kurbatov V.P., Abdullaev O.A., Salim N., Bulanov D.V., Simonovich A.E. Automated volumetric analysis of postoperative magnetic resonance imaging predicts survival in patients with glioblastoma. *World Neurosurg.* 2019;126:e1510–e1517. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.142

7. Helland R.H., Ferles A., Pedersen A., Kommers I., Ardon H., Barkhof F., Bello L., Berger M.S., Dunås T., Nibali M.C., … Bouget D. Segmentation of glioblastomas in early post-operative multi-modal MRI with deep neural networks. *Sci. Rep.* 2023;13(1):18897. doi: 10.1038/s41598-023-45456-x

8. Krivoshapkin A.L., Sergeev G.S., Kalneus L.E., Gaytan A.S., Murtazin V.I., Kurbatov V.P., Volkov A.M., Kostromskaya D.V., Pyatov S.M., Amelin M.E., Duishobaev A.R. New software for preoperative diagnostics of meningeal tumor histologic types. *World Neurosurg.* 2016;90:123–132. doi: 10.1016/j.wneu.2016.02.084

9. Davis M. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2016;20(5):S2–S8. doi: 10.1188/16.CJON.S1.2-8

10. Nanda A., Bir S.C., Maiti T.K., Konar S.K.,

Missios S., Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J. Neurosurg.* 2017;126(1):201–211. doi: 10.3171/2016.1.JNS151842

11. Wen P.Y., van den Bent M., Youssef G., Cloughesy T.F., Ellingson B.M., Weller M., Galanis E., Barboriak D.P., De Groot J., Gilbert M.R., … Chang S.M. RANO 2.0: Update to the response assessment in neuro-oncology criteria for high- and low-grade gliomas in adults. *J. Clin. Oncol.* 2023;41(33):5187–5199. doi: 10.1200/JCO.23.01059

12. Berntsen E.M., Stensjøen A.L., Langlo M.S., Simonsen S.Q., Christensen P., Moholdt V.A., Solheim O. Volumetric segmentation of glioblastoma progression compared to bidimensional products and clinical radiological reports. *Acta Neurochir. (Wien).* 2020;162(2):379–387. doi: 10.1007/s00701-019-04110-0

13. Visser M., Müller D.M.J., van Duijn R.J.M., Smits M., Verburg N., Hendriks E.J., Nabuurs R.J.A., Bot J.C.J., Eijgelaar R.S., Witte M., … de Munck J.C. Inter-rater agreement in glioma segmentations on longitudinal MRI. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101727. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101727

14. Sahoo P.K., Soltani S., Wong A.K.C. A survey of thresholding techniques. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*. 1988;41(2):233–260. doi: 10.1016/0734-189X(88)90022-9

15. Manousakas I.N., Undrill P.E., Cameron G.G., Redpath T.W. Split-and-merge segmentation of magnetic resonance medical images: performance evaluation and extension to three dimensions. *Comput. Biomed. Res*. 1998;31(6):393–412. doi: 10.1006/cbmr.1998.1489

16. Bezdek J.C., Hall L.O., Clarke L.P. Review of MR image segmentation techniques using pattern recognition. *Med. Phys.* 1993;20(4):1033–1048. doi: 10.1118/1.597000

17. Ashburner J., Friston K.J. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839–851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018

18. Dale A.M., Fischl B., Sereno M.I. Cortical surface-based analysis. *Neuroimage*. 1999;9(2):179–194. doi: 10.1006/nimg.1998.0395

19. Smith S.M., Jenkinson M., Woolrich M.W., Beckmann C.F., Behrens T.E.J., Johansen-Berg H., Bannister P.R., De Luca M., Drobnjak I., … Matthews P.M. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23:S208–S219. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051

20. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans. Syst., Man, Cybern.* 1979;9(1):62–66. doi: 10.1109/TSMC.1979.4310076

21. Cordova J.S., Schreibmann E., Hadjipanayis C.G., Guo Y., Shu H.K.G., Shim H., Holder C.A. Quantitative tumor segmentation for evaluation of extent of glioblastoma resection to facilitate multisite clinical trials. *Transl. Oncol.* 2014;7(1):40–W5. doi: 10.1593/tlo.13835

22. Odland A., Server A., Saxhaug C., Breivik B., Groote R., Vardal J., Larsson C., Bjørnerud A. Volumetric glioma quantification: comparison of manual and semi-automatic tumor segmentation for the quantification of tumor growth. *Acta. Radiol.* 2015;56(11):1396–1403. doi: 10.1177/0284185114554822

23. Zeng K., Bakas S., Sotiras A., Akbari H., Rozycki M., Rathore S., Pati S., Davatzikos C. Segmentation of gliomas in pre-operative and post-operative multimodal magnetic resonance imaging volumes based on a hybrid generative-discriminative framework. *Brainlesion*. 2016;10154:184–194. doi: 10.1007/978-3-319-55524-9_18

24. Cireşan D.C., Giusti A., Gambardella L.M., Schmidhuber J. Deep neural networks segment neuronal membranes in electron microscopy images. *Advances in Neural Information Processing Systems*: proc. conf., Lake Tahoe Nevada, December 3–6, 2012. Red Hook: Curran Associates Inc, 2012. 2843–2851.

25. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *In: Lecture Notes in Computer Science*. New York: Springer International Publishing, 2015; 234–241. doi: 10.1007/978-3-319-24574-4_28

26. Isensee F., Jäger P.F., Full P.M., Vollmuth P., Maier-Hein K.H. nnU-Net for Brain Tumor Segmentation. *In: Lecture Notes in Computer Science*. New York: Springer International Publishing, 2021; 118–132. doi: 10.1007/978-3-030-72087-2_11

27. LaBella D., Adewole M., Alonso-Basanta M., Altes T., Anwar S.M., Baid U., Bergquist T., Bhalerao R., Chen S., Chung V., … Calabrese E. The ASNR-MICCAI Brain Tumor Segmentation (BraTS) Challenge 2023: intracranial meningioma. Published online May 12, 2023. doi: 10.48550/arXiv.2305.07642

28. de Verdier M.C., Saluja R., Gagnon L., LaBella D., Baid U., Tahon N.H., Foltyn-Dumitru M., Zhang J., Alafif M., Baig S., … Rudie J.D. The 2024 brain tumor segmentation (BraTS) challenge: glioma segmentation on post-treatment MRI. Published online 2024. doi: 10.48550/ARXIV.2405.18368

29. LaBella D., Schumacher K., Mix M., Leu K., McBurney-Lin S., Nedelec P., Villanueva-Meyer J., Shapey J., Vercauteren T., Chia K., … Calabrese E. Brain Tumor Segmentation (BraTS) Challenge 2024: meningioma radiotherapy planning automated segmentation. Published online 2024. doi: 10.48550/ARXIV.2405.18383

30. Rohlfing T., Zahr N.M., Sullivan E.V., Pfefferbaum A. The SRI24 multichannel atlas of normal adult human brain structure. *Hum. Brain. Mapp.* 2010;31(5):798–819. doi: 10.1002/hbm.20906

31. Isensee F., Schell M., Pflueger I., Brugnara G., Bonekamp D., Neuberger U., Wick A., Schlemmer H., Heiland S., Wick W., Bendszus M., Maier-Hein K.H.,

Kickingereder P. Automated brain extraction of multi-sequence MRI using artificial neural networks. *Hum. Brain. Mapp.* 2019;40(17):4952–4964. doi: 10.1002/hbm.24750

32. Myronenko A. 3D MRI brain tumor segmentation using autoencoder regularization. *In: Lecture Notes in Computer Science*. New York: Springer International Publishing, 2019; P. 311–320. doi: 10.1007/978-3-030-11726-9_28

33. Kingma D.P., Ba J. Adam: A method for stochastic optimization. Published online January 30, 2017. doi: 10.48550/arXiv.1412.6980

34. Smith L.N., Topin N. Super-convergence: very fast training of neural networks using large learning rates. *Artificial Intelligence and Machine Learning for Multi-Domain Operations Applications*: proc. conf., Baltimore, April 14–18, 2019. Bellingham: SPIE, 2019; 1100612. doi: 10.1117/12.2520589

35. Lin T.Y., Goyal P., Girshick R., He K., Dollar P. Focal Loss for Dense Object Detection. *IEEE International Conference on Computer Vision*: proc. conf., Venice, October 22–29, 2017. Piscataway: IEEE, 2017; 2999–3007. doi: 10.1109/ICCV.2017.324

36. Sudre C.H., Li W., Vercauteren T., Ourselin S., Jorge Cardoso M. Generalised dice overlap as a deep learning loss function for highly unbalanced segmentations. *In: Lecture Notes in Computer Science*. New York: Springer International Publishing, 2017; 240–248. doi: 10.1007/978-3-319-67558-9_28

37. McGraw K.O., Wong S.P. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol. Methods*. 1996;1(1):30–46. doi: 10.1037/1082-989X.1.1.30

38. Mall P.K., Singh P.K., Srivastav S., Narayan V., Paprzycki M., Jaworska T., Ganzha M. A comprehensive review of deep neural networks for medical image processing: Recent developments and future opportunities. *Healthc. Anal. (N.Y.)*. 2023;4(1):100216. doi: 10.1016/j.health.2023.100216

39. Ferreira A., Jesus T., Puladi B., Kleesiek J., Alves V., Egger J. Improved multi-task brain tumour segmentation with synthetic data augmentation. Published online December 2, 2024. doi: 10.48550/arXiv.2411.04632

40. Roy S., Koehler G., Ulrich C., Baumgartner M., Petersen J., Isensee F., Jäger P.F., Maier-Hein K.H. MedNeXt: transformer-driven scaling of convnets for medical image segmentation. *In: Lecture Notes in Computer Science*. Cham: Springer, 2023. P. 405–415. doi: 10.1007/978-3-031-43901-8_39

Сведения об авторах:

Никишев Иван Олегович, ORCID: 0009-0009-2280-9170, e-mail: nkshv2@gmail.com
Сергеев Глеб Сергеевич, к.м.н, ORCID: 0000-0003-3558-810X, e-mail: dr.gssergeev@gmail.com
Верещагин Владислав Юрьевич, к.т.н., ORCID: 0000-0002-1344-4888, e-mail: slavaver@ya.ru
Кривошапкин Алексей Леонидович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Information about the authors:

Ivan O. Nikishev, ORCID: 0009-0009-2280-9170, e-mail: nkshv2@gmail.com
Gleb S. Sergeev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3558-810X, e-mail: dr.gssergeev@gmail.com
Vladislav Yu. Vereshchagin, candidate of technical sciences, ORCID: 0000-0002-1344-4888, e-mail: slavaver@ya.ru
Alexey L. Krivoshapkin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0789-8039, e-mail: alkr01@yandex.ru

Поступила в редакцию 01.08.2025
После доработки 15.09.2025
Принята к публикации 12.11.2025

Received 01.08.2025
Revision received 15.09.2025
Accepted 12.11.2025

УДК 616.72-002.772 DOI: 10.18699/SSMJ20250625
Оригинальное исследование / Research article

Анализ субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток синовиальной оболочки и периферической крови при различной активности ревматоидного артрита

В.О. Омельченко, А.Н. Данилова, А.А. Акимова, М.А. Карпов, В.С. Овчинников, М.А. Королев

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, приводящее к необратимому структурному повреждению суставов и инвалидизации. Даже при использовании современных подходов к терапии часть пациентов демонстрирует устойчивую активность воспаления, что подчеркивает актуальность поиска прогностических маркеров эффективности лечения. В настоящее время все больше внимания уделяется морфологическим особенностям ремоделирования синовиальной оболочки и субпопуляционному составу лимфоцитов в периферической крови у больных РА. Целью нашего исследования было изучить ассоциации между особенностями субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток в синовиальной оболочке сустава и периферической крови больных РА различной степени активности. **Материал и методы.** В исследование включены 52 пациента, в том числе 40 больных РА и 12 лиц с остеоартритом в качестве группы сравнения. Проводились общеклиническое обследование больных, оценка активности заболевания (СОЭ, содержание С-реактивного белка, комплексные индексы активности), исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. У больных РА с синовитом коленного сустава выполнялась тонкоигольная биопсия синовиальной оболочки сустава под ультразвуковым контролем. **Результаты и их обсуждение.** Установлена положительная ассоциация количества $CD4^+$ Т-клеток в синовии с клинической активностью РА, при этом в периферической крови наблюдалась обратная зависимость. Полученные результаты раскрывают дополнительные аспекты локального иммунного ответа при РА и подчеркивают перспективность анализа синовиальных биоптатов для персонализации терапии. **Заключение**. У больных РА различной степени активности выявлены разнонаправленные ассоциации количества Т-хелперов (CD4+) в синовиальной оболочке пораженных суставов и в периферической крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, синовиальная оболочка, синовиальная биопсия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках Государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, № темы FWNR-2023-0009.

Автор для переписки. Данилова А.Н., e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru

Для цитирования. Омельченко В.О., Данилова А.Н., Акимова А.А., Карпов М.А., Овчинников В.С., Королев М.А. Анализ субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток синовиальной оболочки и периферической крови при различной активности ревматоидного артрита. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):256–262. doi: 10.18699/SSMJ20250625

Analysis of the subpopulation composition of immunocompetent cells in the synovial membrane and peripheral blood in relation to rheumatoid arthritis activity

V.O. Omelchenko, A.N. Danilova, A.A. Akimova, M.A. Karpov, V.S. Ovchinnikov, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630117, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that leads to irreversible structural joint damage and disability. Even with modern therapeutic approaches, a subset of patients continues to exhibit persistent inflammatory activity, which underscores the importance of identifying prognostic markers of treatment efficacy. Increasing attention is currently being paid to the morphological features of synovial membrane remodeling and to the subpopulation composition of lymphocytes in the peripheral blood of RA patients. The aim of our study was to investigate associations between the subpopulation profile of immunocompetent cells in the synovial membrane and in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis of varying disease activity. **Material and methods.** The study included 52 patients, including 40 with RA and 12 with osteoarthritis as a comparison group. All patients underwent standard clinical evaluation, disease activity assessment (ESR, C-reactive protein content, composite activity indices), and peripheral blood lymphocyte subpopulation analysis. In RA patients with knee synovitis, ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the synovial membrane was performed. **Results and discussion.** A positive association between the number of $CD4^+$ T cells in the synovium and clinical disease activity in RA is revealed, whereas an inverse relationship was observed in peripheral blood. These findings provide additional insights into local immune responses in RA and highlight the potential of synovial biopsy analysis for therapy personalization. **Conclusions.** In patients with RA of varying disease activity, divergent associations were identified between the number of $CD4^+$ T helper cells in the synovial membrane of affected joints and in peripheral blood.

Key words: rheumatoid arthritis, synovial membrane, synovial biopsy.

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

Financing. The study was conducted within the framework of the State Assignment of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS, topic number FWNR-2023-0009.

Correspondence author. Danilova A.N., e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru

Citation. Omelchenko V.O., Danilova A.N., Akimova A.A., Karpov M.A., Ovchinnikov V.S., Korolev M.A. Analysis of the subpopulation composition of immunocompetent cells in the synovial membrane and peripheral blood in relation to rheumatoid arthritis activity. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):256–262. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250625

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — распространенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим поражением суставов и приводящее к ранней инвалидизации пациентов [1, 2]. Современная стратегия «лечения до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) предполагает достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Несмотря на проводимое лечение, у части пациентов сохраняется высокая активность болезни даже при последовательной смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3, 4]. В последнее время все большее внимание уделяется стратификации морфологических паттернов синовиального воспаления, потенциально связанных с тяжестью заболевания и ответом на терапию [5]. Также активно изучается субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови при РА, однако имеющиеся данные весьма противоречивы [6]. Комплексная оценка морфологических и иммунологических характеристик может способствовать более точной стратификации пациентов с РА и выбору персонализированных терапевтических подходов.

Цель исследования – изучение ассоциаций между особенностями субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток в синовиальной оболочке сустава и периферической крови больных РА различной степени активности

Материал и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (протокол №179 от 23.03.2023), пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включены 40 пациентов старше 18 лет с верифицированным диагнозом

РА согласно критериям ACR/EULAR 2010. При включении в исследование проведены и зафиксированы в истории болезни: данные осмотра; оценка активности заболевания (СОЭ по Вестергрену, содержание С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)); комплексные индексы активности DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ и CDAI; рентгенологическая стадия по классификации Штейнброкера; данные о проводимой терапии. В качестве группы сравнения в исследование были включены 12 пациентов с остеоартритом (ОА) – артропатией с низким уровнем системного воспаления.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось на проточном цитофлуориметре FACSCanto™ (10-цветная конфигурация, BD США). Панель моноклональных антител для фенотипирования лимфоцитов сформирована в соответствии со стандартизированной методикой оценки лимфоцитарного звена иммунитета. Дополнительно анализировали В1-субпопуляции ($CD45^+/CD19^+/CD5^+$) и активированные Т-лимфоциты ($CD45^+/CD3^+/HLA\text{-}DR^+$). Все этапы выполнялись по стандартному протоколу [7, 8].

Тонкоигольная биопсия синовиальной оболочки выполнялась под ультразвуковым контролем, под местной анестезией с использованием многоразового автоматического пробоотборника (биопсийного пистолета) BARD MAGNUM (C.R. BARD, США). Полученные фрагменты (не менее трёх на процедуру) фиксировали в 10%-м нейтральном формалине в течение 72 ч, затем проводили стандартную гистологическую обработку, срезы окрашивали гематоксилином и эозином и выполняли морфометрическую оценку воспалительного инфильтрата. Количество лимфоцитов, макрофагов (мононуклеарных фагоцитов), плазматических клеток, нейтрофилов и фибробластов подсчитывали в закрытой тестовой системе при площади поля зрения 1600 мкм² на увеличении ×400. Иммуногистохимическое исследование выполняли стандартным пероксидазным методом с использованием коммерческих антител производства Elabscience (США) к CD3 (кат. № PA6612R), CD4 (кат. № PA5023R), CD8 (кат. № PA5036), CD20 (кат. № PA6149), в рабочих разведениях, рекомендованных производителем. Результаты оценивали при световой микроскопии путём количественного подсчета иммунопозитивных клеток.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе SPSS 20.0. Для описания количественных переменных рассчитывались медиана, нижний и верхний квартили (Me [Q1; Q3]). Сравнение групп осуществлялось с применением непараметрического критерия Манна–Уитни. Корреляционные взаимосвязи между параметрами оценивались с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

По активности заболевания среди пациентов с РА преобладали случаи с умеренной и высокой активностью заболевания (таблица). Лица с РА

Клиническая характеристика больных РА и группы сравнения

Clinical characteristics of patients with RA and comparison group

Показатель	Больные РА (n = 40)	Группа сравнения (n = 12)	p
Возраст, лет	55 [44; 66]	52 [41; 65]	0,704
Пол: женщины, *n* (%) мужчины, *n* (%)	 32 (80,0) 8 (20,0)	 12 (100) 0	0,219
Возраст дебюта заболевания, лет	39 [27; 54]	44 [40; 61]	0,226
Длительность заболевания, лет	11 [5; 21]	2 [1; 6]	0,001
СОЭ, мм/ч	36 [18; 51]	10 [10; 18]	<0,001
Содержание СРБ, мг/л	14,3 [5,1; 38,9]	2,5 [0,6; 3,4]	<0,001
Активность заболевания по DAS28: низкая высокая умеренная	 5 (12,5) 18 (45,0) 17 (42,5)	 –	
Позитивность по РФ, n (%)	29 (72,5)	1 (8,3)	<0,001
Позитивность по антителам к АЦЦП, n (%)	29 (72,5)	–	<0,001
Рентгеновская стадия РА по Штейнброкеру, *n* (%): I II III IV	 2 (5,0) 7 (17,5) 23 (57,5) 8 (20,0)	 –	

имели достоверно более высокие уровни маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) по сравнению с больными ОА ($p < 0{,}001$). Пациенты с РА получали различную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям: метотрексат (60,0 %), сульфасалазин (25,0 %), комбинацию метотрексата и сульфасалазина (12,5 %), лефлуномид (17,5 %), преднизолон (40,0 %). Из 40 больных РА 10 (25,0 %) получали ГИБП: анти-CD20 – 3 человека (7,5 %), анти-IL-6 – 4 (10,0 %), анти-ФНО – 3 (7,5 %).

Проведен сравнительный анализ клеточного и субпопуляционного состава воспалительных инфильтратов синовиальной оболочки у пациентов с РА различной степени активности и ОА. У больных РА с низкой и высокой активностью наблюдалось достоверное увеличение числа лимфоцитов, макрофагов и плазмоцитов по сравнению с пациентами с умеренной активностью. Напротив, содержание фибробластов было выше именно при умеренной активности. Иммуногистохимическое исследование подтвердило различия в субпопуляционном составе инфильтратов. У пациентов с РА отмечено повышение содержания $CD4^+$ Т-клеток по мере нарастания активности воспаления (рис. 1, 2). При этом уровень $CD4^+$ Т-клеток у больных

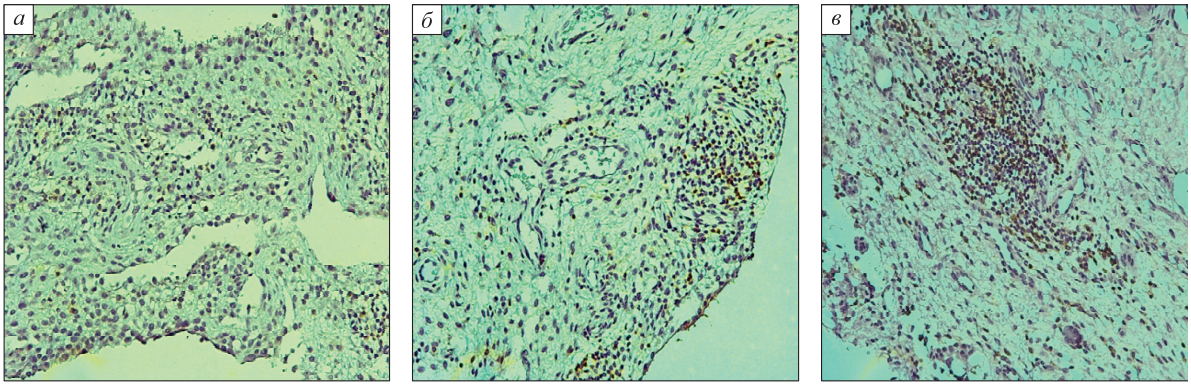


Рис. 1. *Фрагменты синовиальной оболочки больных с низкой (а), умеренной (б) и высокой активностью РА (в). Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD4, увеличение × 200*

Fig. 1. *Synovial membrane fragments from patients with low (a), moderate (б) and high rheumatoid arthritis activity (в). Immunohistochemical analysis with anti-CD4 antibodies, magnification × 200*

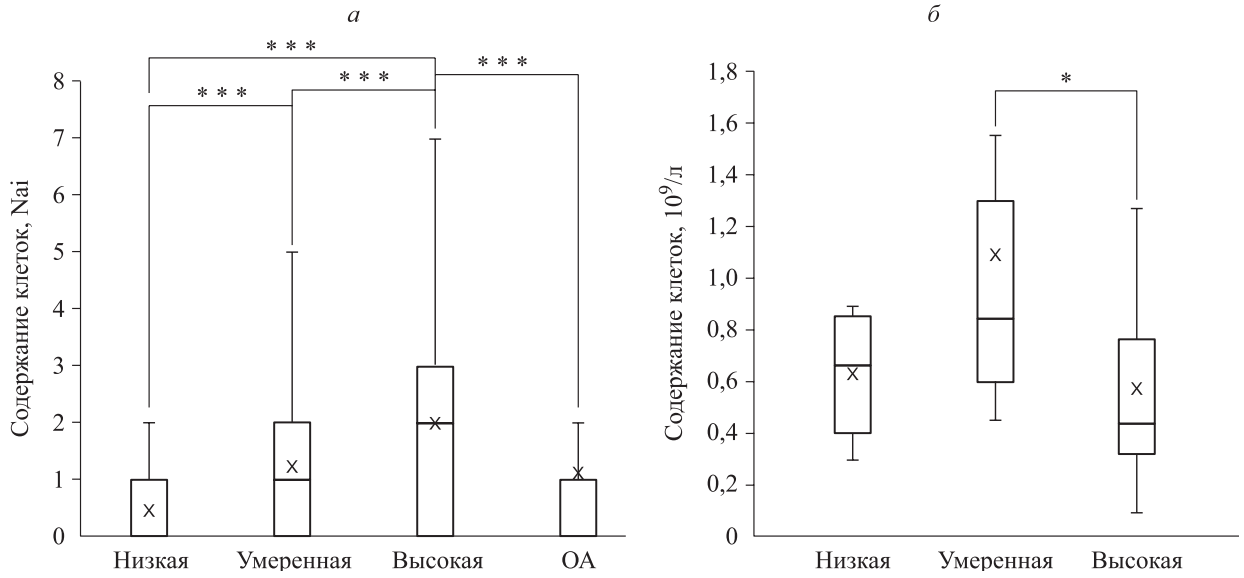


Рис. 2. *Количество $CD4^+$ Т-клеток в инфильтратах синовиальной оболочки суставов (а) и в периферической крови (б) больных РА при различной активности заболевания; ящик – межквартильный размах, линия в ящике – медиана, крестик – среднее арифметическое, усы – минимальное и максимальное значение; звёдочками обозначены статистически значимые различия (* – при $p < 0{,}05$, *** – при $p < 0{,}001$)*

Fig. 2. *Number of $CD4^+$ T cells in synovial membrane infiltrates (a) and in peripheral blood (б) of patients with rheumatoid arthritis; box – interquartile range, line in the box – median, cross – arithmetic mean, whiskers – minimum and maximum value; asterisks indicate statistically significant differences (* – at $p < 0.05$, *** – at $p < 0.001$)*

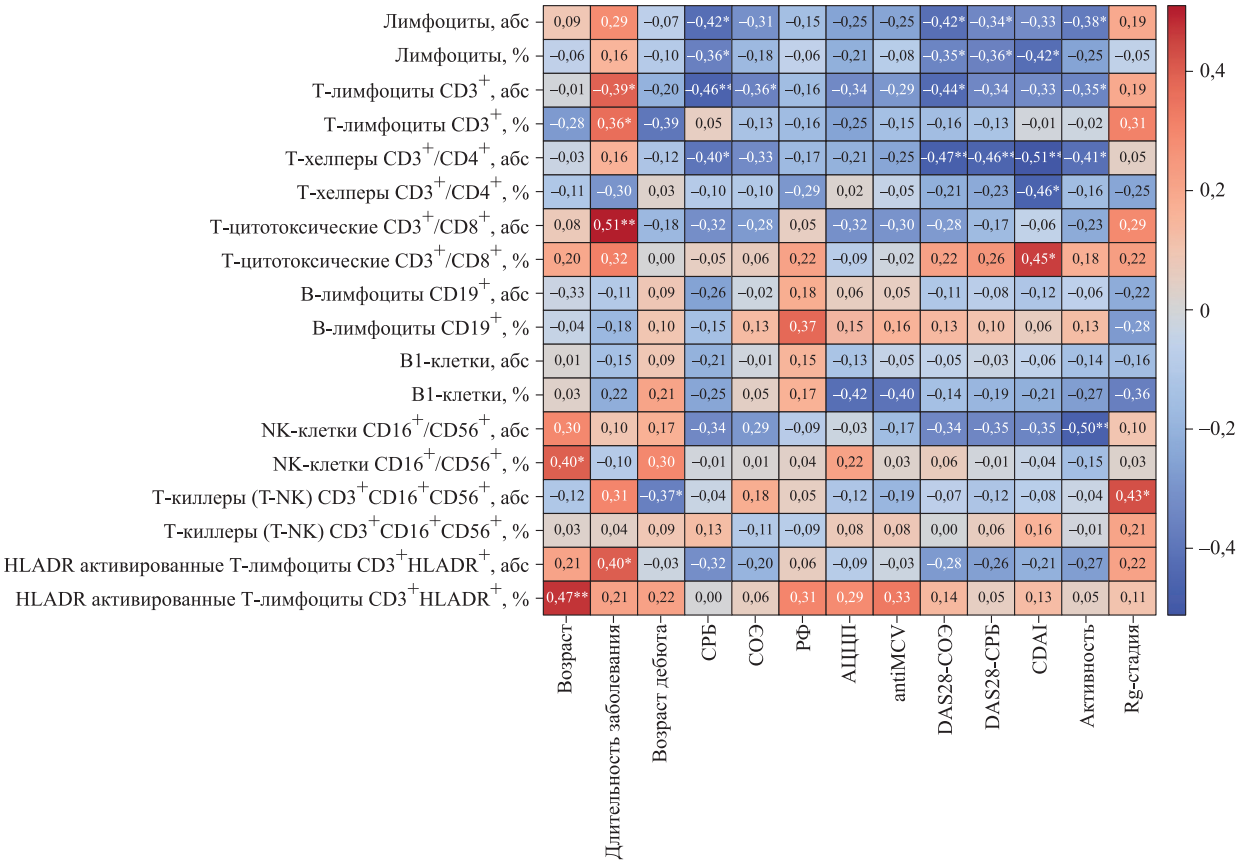


Рис. 3. *Корреляционный анализ параметров субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови с клиническими характеристикам заболевания у пациентов с РА*

Fig. 3. *Correlation analysis of parameters of lymphocyte subpopulation composition in peripheral blood with clinical characteristics of the disease in patients with RA)*

ОА был статистически значимо ниже, чем у пациентов с высокой активностью РА. Количество $CD8^+$ Т-клеток в подгруппах РА достоверно не различалось, однако в группе ОА оно оказалось больше, чем у больных РА с низкой и высокой активностью. Интересно, что содержание $CD20^+$ В-клеток было максимальным у пациентов с РА с низкой активностью, превышая соответствующие показатели больных с умеренной и высокой активностью, а также пациентов с ОА.

У больных РА в сравнении с группой пациентов с ОА отмечалось снижение относительного числа лимфоцитов ($p < 0,01$), абсолютного и относительного содержания $CD8^+$ Т-клеток и $CD19^+CD5^+$ В1-клеток ($p < 0,001$) в периферической крови. Одновременно выявлено повышение абсолютного и относительного количества $CD4^+$ Т-клеток ($p = 0,043$ и $p < 0,001$ соответственно) и $HLA\text{-}DR^+$ активированных Т-лимфоцитов ($p = 0,021$ и $p < 0,001$ соответственно). При стратификации по степени активности РА установлено, что у пациентов с высокой активностью заболевания отмечается достоверное снижение абсолютного числа лимфоцитов, $CD4^+$ Т-клеток и NK-клеток по сравнению с пациентами с умеренной активностью процесса ($p < 0,05$).

Анализ влияния терапии ГИБП показал, что на фоне лечения, особенно при применении ритуксимаба (анти-CD20 терапии), наблюдалось выраженное снижение как абсолютного, так и относительного содержания В-клеток по сравнению с группами без ГИБП и группой сравнения ($p < 0,05$). При этом другие параметры субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови ($CD4^+$, $CD8^+$, NK-клетки) существенных различий не продемонстрировали.

Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между содержанием лимфоцитов, $CD4^+$ Т-клеток и NK-клеток и лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, содержание СРБ), а также индексами клинической активности заболевания (CDAI, DAS28) (рис. 3). Напротив, относительное содержание $CD8^+$ Т-клеток положительно коррелировало с уровнем клинической

активности по шкале CDAI, хотя их абсолютные значения значимых корреляций не демонстрировали.

Обсуждение

Течение РА характеризуется значительной клинической и иммунологической гетерогенностью [1, 2, 9]. Наши данные демонстрируют выраженную иммунологическую активацию при РА: увеличение содержания $CD4^+$ Т-клеток и $HLA\text{-}DR^+$ активированных Т-лимфоцитов, снижение количества $CD8^+$ Т-клеток и $CD19^+CD5^+$ В1-клеток. Эти данные согласуются с результатами других исследований, фиксирующих аналогичные изменения при раннем и активном РА [6, 10, 11]. Интересным и ключевым наблюдением стало выявление положительной ассоциации между количеством $CD4^+$ Т-клеток в синовиальной ткани и активностью заболевания, тогда как в периферической крови при увеличении активности их количество снижалось. Это может указывать на направленную миграцию $CD4^+$ Т-клеток в очаг воспаления с их одновременным истощением в системном кровотоке по мере усиления воспалительного процесса, хотя нельзя исключать и другие механизмы, влияющие на перераспределение этих клеток [6, 12].

Дополнительно зафиксировано снижение количества NK-клеток в периферической крови у пациентов с высокой активностью РА, что также может отражать истощение эффекторных клеток при системном воспалении. При этом уровень $CD8^+$ Т-лимфоцитов в синовии у больных РА существенно не менялся в зависимости от активности, но был выше, чем у пациентов с ОА, что, вероятно, отражает различия в характере воспалительного ответа при этих заболеваниях. Особое значение имеет влияние терапии, особенно при использовании препаратов, направленных на В-клетки (в частности, ритуксимаб). У данных пациентов наблюдалось выраженное снижение количества $CD20^+$ В-клеток как в периферической крови, так и в синовиальной ткани, что подтверждает ожидаемый иммуномодулирующий эффект терапии на клеточном уровне [13].

Таким образом, в настоящем исследовании у больных РА выявлена положительная ассоциация между количеством $CD4^+$ Т-клеток в синовиальной оболочке и активностью заболевания, при этом в периферической крови наблюдались противоположные изменения. Полученные результаты демонстрируют морфологическую и иммунологическую гетерогенность воспаления в различных органах-«мишенях» при РА и подчеркивают важность комплексного анализа гистологических характеристик синовии и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови для стратификации пациентов и оптимизации лечебных подходов.

Заключение

У больных РА с различной степенью активности выявлены разнонаправленные ассоциации количества Т-хелперов ($CD4^+$) в синовиальной оболочке пораженных суставов и периферической крови.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (одобрены Минздравом России) Режим доступа: https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=495885#Q6LjXlUa2ptM79ql

Clinical guidelines “Rheumatoid arthritis” (approved by the Ministry of Health of Russia). Available at: https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=495885#Q6LjXlUa2ptM79ql. [In Russian].

2. Uke P., Maharaj A., Adebajo A. A review on the epidemiology of rheumatoid arthritis: An update and trends from current literature. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2025;39(1):102036. doi: 10.1016/j.berh.2025.102036

3. Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M., Kedves M., Hamar A., van der Goes M.C., Kent A., Bakkers M., Blaas E., Senolt L., Szekanecz Z., Choy E., Dougados M., Jacobs J.W., Geenen R., Bijlsma H.W., Zink A., Aletaha D., Schoneveld L., van Riel P., Gutermann L., Prior Y., Nikiphorou E., Ferraccioli G., Schett G., Hyrich K.L., Mueller-Ladner U., Buch M.H., McInnes I.B., van der Heijde D., van Laar J.M. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344

4. Tan Y., Buch M.H. "Difficult to treat" rheumatoid arthritis: current position and considerations for next steps. *RMD Open.* 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387

5. Humby F., Lewis M., Ramamoorthi N., Hackney J.A., Barnes M.R., Bombardieri M., Setiadi A.F., Kelly S., Bene F., DiCicco M., Riahi S., Rocher V., Ng N., Lazarou I., Hands R., van der Heijde D., Landewé R.B.M., van der Helm-van Mil A., Cauli A., McInnes I., Buckley C.D., Choy E.H., Taylor P.C., Townsend M.J., Pitzalis C. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2019;78(6):761-772. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214539

6. Savvides C.S., James E.A., Buckner J.H. Rheumatoid arthritis – the role of T cells in this com-

plex systemic autoimmune disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2025;94:102555. doi: 10.1016/j.coi.2025.102555

7. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с.

Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshnev V.A. Flow cytometry in biomedical research. Ekaterinburg: RIO UrO RAN, 2018. 720 p. [In Russian]

8. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». Рос. иммунол. ж. 2014;(8)4:974–992.

Khaydukov S.V., Baydun L.V., Zurochka A.V., Totolyan Areg A. The standardised technique: "Study subpopulations of peripheral blood lymphocytes by using flow cytometry". *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2014;(8)4:974–992. [In Russian].

9. Zhao J., Guo S., Schrodi S.J., He D. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: mechanisms and clinical implications. *Front. Immunol.* 2021;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122

10. Tan J., Chen J. Changes in peripheral blood T lymphocyte subsets predict disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Am. J. Transl. Res.* 2022;14(2):1068-1075.

11. Romão V.C., Fonseca J.E. Disease mechanisms in preclinical rheumatoid arthritis: a narrative review. *Front. Med.* 2022;9:689711. doi: 10.3389/fmed.2022.689711

12. Turcinov S., Sharma R.K., De Vries C., Cîrciumaru A., Gerstner C., Mathsson-Alm L., Raposo B., Dubnovitsky A., Rönnblom L., Kwok W.W., Chemin K., Malmström V., Hensvold A. Arthritis progressors have a decreased frequency of circulating autoreactive T cells during the at-risk phase of rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2024;10(4):e004510. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004510

13. Ghossan R., Al Tabaa O., Combier A., Steelandt A., Thomas M., Fogel O., Miceli-Richard C., Molto A., Allanore Y., Avouac J. Should complete B cell depletion be maintained in patients treated long-term with rituximab for rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(8):2135-2141. doi: 10.1093/rheumatology/kead528

Сведения об авторах:

Омельченко Виталий Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6606-7185, e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com
Данилова Александра Николаевна, ORCID: 0000-0002-9944-356X, e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru
Акимова Анна Александровна, ORCID: 0000-0003-1099-3256, e-mail: anya-zemtsova@mail.ru
Карпов Михаил Александрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru
Овчинников Виктор Сергеевич, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: ovch.v.s@mail.ru
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4890-0847

Information about the authors:

Vitaly O. Omelchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6606-7185, e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com
Alexandra N. Danilova, ORCID: 0000-0002-9944-356X, e-mail: a.danilova1@g.nsu.ru
Anna A. Akimova, ORCID: 0000-0003-1099-3256, e-mail: anya-zemtsova@mail.ru
Mikhail A. Karpov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8200-3998, e-mail: karpov-ma@mail.ru
Victor S. Ovchinnikov, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: ovch.v.s@mail.ru
Maxim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847

Поступила в редакцию 14.08.2025
После доработки 27.09.2025
После повторной доработки 18.11.2025
Принята к публикации 18.11.2025

Received 14.08.2025
Revision received 27.09.2025
Second revision received 18.11.2025
Accepted 18.11.2025

УДК 616.62-008.22/.616.831-005 DOI: 10.18699/SSMJ20250626
Оригинальное исследование / Research article

Распространенность нарушений мочеиспускания у инвалидов с цереброваскулярной болезнью в Кемеровской области – Кузбассе

П.П. Палаткин[1], Е.М. Васильченко[1], О.Н. Гаврилюк[2], Е.Е. Ачкасов[3], О.Н. Владимирова[4, 5]

[1] Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов Минтруда России
654055, г. Новокузнецк, ул. Малая, 7

[2] Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кемеровской области – Кузбассу Минтруда России
650002, г. Кемерово, пр. Шахтеров, 14а

[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

[4] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

[5] АО «ЦИТО»
127299, г. Москва, ул. Приорова, 10, стр.7

Резюме

В Российской Федерации в течение последних пяти лет регистрировалось до 470 тысяч случаев инсульта в год. Часто острое нарушение мозгового кровообращения приводит к нарушению функции мочеиспускания, чаще всего проявляющегося гиперактивностью детрузора. Цель настоящего исследования – изучение частоты нарушений мочеиспускания у лиц, впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие цереброваскулярной болезни (ЦВБ) в Кемеровской области – Кузбассе за период с 2014 по 2023 г. **Материал и методы.** У лиц, ВПИ вследствие ЦВБ в Кемеровской области – Кузбассе в 2014–2023 гг., параметры инвалидности и заболеваемости изучались по данным Росстата на основании отчетных форм № 7-Д (собес) и отчетах по заболеваемости. Проанализировано 3811 индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов с нарушением мочеиспускания, экспертная документации учреждений медико-социальной экспертизы, данные, полученные из Единой автоматизированной вертикально-интегрированной информационно-аналитической системы по проведению медико-социальной экспертизы Кемеровской области – Кузбасса. **Результаты.** Нарушения функции мочеиспускания выявлены у 1/3 пациентов среди всех, ВПИ вследствие ЦВБ; преобладали инвалиды первой группы и пациенты женского пола. **Заключение.** Раннее выявление и коррекция нарушения мочеиспускания позволят улучшить качество жизни инвалидов вследствие ЦВБ и при правильном подборе лечения снизит количество используемого абсорбирующего белья, что уменьшит экономическую нагрузку на государство.

Ключевые слова: нарушение мочеиспускания, цереброваскулярная болезнь, впервые признанные инвалидами, абсорбирующее белье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Палаткин П.П., e-mail: ppp1409@mail.ru, root@reabil-nk.ru
Для цитирования. Палаткин П.П., Васильченко Е.М., Гаврилюк О.Н., Ачкасов Е.Е., Владимирова О.Н. Распространенность нарушений мочеиспускания у инвалидов с цереброваскулярной болезнью в Кемеровской области – Кузбассе. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):263–269. doi: 10.18699/SSMJ20250626

Prevalence of urination disorders among persons with cerebrovascular disease in Kemerovo region – Kuzbass

P.P. Palatkin[1], E.M. Vasilchenko[1], O.N. Gavrilyuk[2], E.E. Achkasov[3], O.N. Vladimirova[4, 5]

[1] Novokuznetsk Scientific and Practical Centre for Medical and Social Evaluation and Rehabilitation of Disabled Persons of Mintrud of Russia
654055, Novokuznetsk, Malaya st., 7

[2] Main Bureau of Medical and Social Evaluation in Kemerovo Region – Kuzbass of Mintrud of Russia
650002, Kemerovo, Shachtyorov ave., 14

[3] First Moscow Public Medical University of Minzdrav of Russia
119048, Moscow, Trubetskaya st., 8

[4] Saint Petersburg Public Pediatric Medical University of Minzdrav of Russia
194100, Saint Petersburg, Litovskaya st., 2

[5] JSC CITO
127299, Moscow, Priorova st., 10

Abstract

In Russia, up to 470 thousand cases of stroke have been registered per year over the past five years. Stroke often leads to urination disorder which most often manifested by detrusor hyperactivity. Aim of the study was to investigate the prevalence of urination disorders due to cerebrovascular disease (CVD) among persons recognized as disabled for the first time in the Kemerovo Region –Kuzbass in 2014–2023. **Material and methods.** In persons recognized as disabled for the first time due to CVD in the Kemerovo Region – Kuzbass from 2014 to 2023, disability and morbidity parameters were analyzed, based on Rosstat data, including reporting forms No. 7-Д (social security) and morbidity reports. 3811 individual rehabilitation and habilitation programs for individuals with urinary incontinence, expert documentation from medical and social assessment institutions, and data obtained from the Unified Automated Vertically Integrated Information and Analytical System for Conducting Medical and Social Assessments in the Kemerovo Region – Kuzbass were analyzed. **Results.** Urination disorders were found in 1/3 of all persons recognized as disabled due to CVD for the first time; most persons with impaired urination due to CVD were severely disabled persons and female patients. **Conclusions.** Early detection and correction of urination disorders will improve the quality of life in persons disabled due to CVD and, coupled with the correct choice of treatment, will decrease the amount of absorbent underwear used, which will decrease the economic burden on the state.

Key words: urinary incontinence, cerebrovascular disease, recognized as disabled for the first time, absorbent underwear.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Palatkin P.P., e-mail: ppp1409@mail.ru, root@reabil-nk.ru
Citation. Palatkin P.P., Vasilchenko E.M., Gavrilyuk O.N., Achkasov E.E., Vladimirova O.N. Prevalence of urination disorders among persons with cerebrovascular disease in Kemerovo region – Kuzbass. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):263–269. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250626

Введение

По данным ВОЗ, инсульт занимает 3-е место в мировой статистике смертности [1], составляя 10 % от всех случаев смерти. В Российской Федерации в течение последних пяти лет регистрировалось около 470 тысяч случаев инсульта в год, при этом госпитальная летальность достигает 17,6 %. Согласно данным Росстата, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из основных причин смертности в стране, превышая смертность от инфаркта миокарда более чем в 2 раза [2]. Вследствие инсульта в РФ в 2019 г. было потеряно 1,7 млн лет жизни [3]. Проблема ОНМК является острой социально-экономической проблемой в России. По данным Социального фонда России, в 2019 г. оплачено 314,9 млн дней нетрудоспособности, из них нетрудоспособность, связанная с инсультом, составила 2 %. Инсульт приводит не только к снижению трудоспособности, но и нередко (более 50 % от выживших после ОНМК) – к потере самообслуживания и зависимости от посторонней помощи. Затраты на ведение пациентов с инсуль-

том в 2021 г. составили 499,4 млрд руб., около 0,3 % валового внутреннего продукта РФ [3].

При неврологических заболеваниях с поражением головного мозга, в том числе с последствиями ОНМК, возникают расстройства мочеиспускания, наиболее часто характеризующиеся нарушением функции накопления мочевого пузыря, в связи с возникновением гиперактивности детрузора [4, 5]. Появляющиеся симптомы гиперактивного мочевого пузыря характеризуются императивными позывами к мочеиспусканию, частым мочеиспусканием, ноктурией и недержанием мочи разной степени выраженности [6, 7]. Нарушения мочеиспускания значительно снижают качество жизни больных после перенесенного ОНМК и при отсутствии коррекции могут приводить к развитию вторичных осложнений, увеличивая риск смертности данной категории больных [8, 9]. Также имеется общемировая тенденция к возникновению инсультов в более молодом возрасте, что дополнительно актуализирует проблему [10]. В Российской Федерации мало изучена как клиническая проблема недержания мочи у пациентов после ОНМК, так и потребность данной категории больных в технических средствах реабилитации при нарушении функции мочеиспускания.

Цель работы – изучение частоты нарушений мочеиспускания у лиц, впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие цереброваскулярной болезни (ЦВБ) в Кемеровской области – Кузбассе за период с 2014 по 2023 г.

Материал и методы

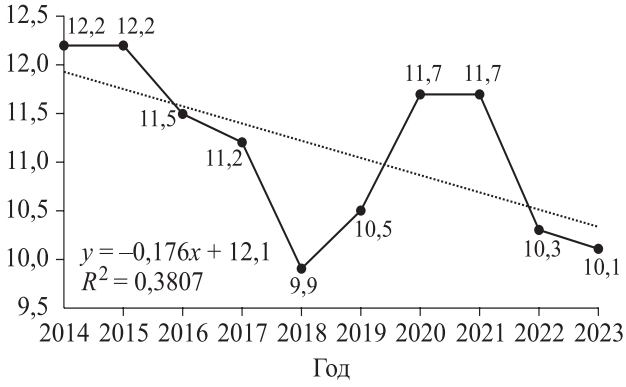
Проведено ретроспективное сплошное исследование нарушений мочеиспускания у лиц, ВПИ вследствие ЦВБ в Кемеровской области – Кузбассе за период с 2014 по 2023 г. Параметры инвалидности и заболеваемости изучались по данным Росстата на основании отчетных форм № 7-Д (собес) и отчетах по заболеваемости. Сведения о нарушении функции мочеиспускания у ВПИ вследствие ЦВБ получены из информационной системы ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Кемеровской области – Кузбассу» Минтруда России. Критерием включения в исследование нарушения мочеиспускания являлось назначение инвалиду абсорбирующего белья. Проанализированы 3811 индивидуальных программ реабилитации и абилитации (ИПРА) инвалидов с нарушением мочеиспускания, экспертная документации учреждений медико-социальной экспертизы (МСЭ) (акты и протоколы проведения МСЭ), данные, полученные из Единой автоматизированной вертикально-интегрированной информационно-аналитической системы по проведению МСЭ Кемеровской области – Кузбасса.

Переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовали критерий χ^2 Пирсона. Нулевую гипотезу отвергали в случае $p < 0,05$. Для анализа связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

В Кемеровской области – Кузбассе за период с 2014 по 2023 г. впервые признано инвалидами вследствие ЦВБ 15 822 человека, что составило 11,2 % среди всех лиц, ВПИ. В среднем ежегодно впервые признавалось инвалидами вследствие ЦВБ 1582 ± 109 человек. Доля ВПИ вследствие ЦВБ в структуре всех ВПИ в Кемеровской области – Кузбассе варьировала от 9,9 до 12,2 %. Отмечена тенденция к снижению уровня ВПИ вследствие ЦВБ в данном регионе (рисунок). Анализ первичной заболеваемости ЦВБ показал, что наблюдается снижение количества пациентов с данной патологией в динамике (табл. 1). Доля ВПИ с ЦВБ среди заболеваемости ЦВБ варьировала от 4,3 до 7,2 %; доля ВПИ вследствие ЦВБ также снижается и коррелирует со снижением показателя первичной заболеваемости, ($r = 0,75$, $p = 0,013$).

При анализе возрастной структуры ВПИ вследствие ЦВБ установлено, что 72,1 % составляли пациенты старшей возрастной группы (старше 65 лет) и 27,9 % – трудоспособного возраста (до 65 лет). Всего в Кемеровской области – Кузбассе за период с 2015 по 2023 г. освидетельствовано 3823 ВПИ вследствие ЦВБ с нарушением функции мочеиспускания (табл. 2). В итоге, ВПИ пациенты с нарушением функции мочеиспускания составляли 1/3 среди всех ВПИ вследствие ЦВБ. На фоне снижения общего числа инвалидов с ЦВБ в Кемеровской области – Кузбассе отмечен рост доли инвалидов с нарушением функции мочеиспускания начиная с 2016 г., в 2023 г. она стала в 1,7 раза больше, чем в 2015 г., $p < 0,05$ (табл. 3). Контингент ВПИ вследствие ЦВБ с нарушением функции мочеиспускания имел следующие социально-демографические особенности: преобладали инвалиды первой группы (82,1 %, $p < 0,05$) и женщины (57,7 %, $p < 0,05$) (см. табл. 3).



Доля ВПИ вследствие ЦВБ в структуре первичной инвалидности в Кемеровской области – Кузбассе за период 2014–2023 гг.

The share of people who were first recognized as disabled due to cerebrovascular disease in the structure of primary disability in the Kemerovo Region of Kuzbass for the period from 2014 to 2023

Таблица 1. *Показатели первичной заболеваемости и количество ВПИ вследствие ЦВБ в Кемеровской области – Кузбассе в 2014–2023 гг.*

Table 1. *Indicators of primary morbidity and number of first-time disability due to cerebrovascular disease in the Kemerovo Region – Kuzbass from 2014 to 2023*

Год	Первичная заболеваемость ЦВБ	ВПИ вследствие ЦВБ	
	n	*n*	%
2014	31185	2259	7,2
2015	31181	2062	6,6
2016	33364	1789	5,4
2017	32221	1602	5,0
2018	31002	1318	4,3
2019	29161	1317	4,5
2020	27010	1308	4,8
2021	27161	1375	5,1
2022	25068	1302	5,2
2023	25074	1490	5,9
M ± m	29243 ± 946	1582 ± 109	5,4 ± 0,29

Таблица 2. *Частота нарушения мочеиспускания у впервые признанных инвалидами вследствие цереброваскулярной болезни в Кемеровской области – Кузбассе в 2015–2023 гг.*

Table 2. *Frequency of urinary incontinence in people who were first recognized as disabled due to cerebrovascular disease in the Kemerovo Region – Kuzbass from 2015 to 2023*

Год	*n*	Доля от ВПИ вследствие ЦВБ, %
2015	422	20,5
2016	484	27,1
2017	440	27,5
2018	364	27,6
2019	387	29,4
2020	367	28,1
2021	410	29,8
2022	429	32,9
2023	510	34,2
M ± *m*	424,0 ±16,5	28,5 ± 1,3

Абсорбирующее белье, назначенное в ИПРА, включало подгузниками и впитывающие пеленки. При детальном рассмотрении структуры нуждаемости инвалидов в технических средствах реабилитации отмечено равномерное распределение количества подгузников и впитывающих пеленок – 48,7 и 51,3 % соответственно. Женщинам абсорбирующие белье выдавалось в 1,4 раза чаще. Среди лиц с нарушением мочеиспускания у ВПИ вследствие ЦВБ были только инвалиды первой и второй группы, так как право на получение абсорбирующего белья в программе ИПРА инвалиды третьей группы не имеют. Инвалидам первой группы абсорбирующее белье назначали в 4,6 раза чаще, чем инвалидам второй группы ($p < 0,05$), и они получали преимущественно впитывающие пеленки, а инвалиды второй группы – подгузники.

Обсуждение

В Кемеровской области – Кузбассе ВПИ пациенты вследствие ЦВБ за период с 2014 по 2023 гг. составили 11,2 % среди всех инвалидов. За десятилетний период отмечено снижение доли ВПИ вследствие ЦВБ в Кемеровской области – Кузбассе. В их структуре преобладали лица

Таблица 3. *Социально-демографическая характеристика ВПИ вследствие ЦВБ с нарушением функции мочеиспускания в 2015–2023 гг.*

Table 3. *Socio-demographic characteristics of individuals who were first recognized as disabled due to cerebrovascular disease with impaired urination function from 2015 to 2023*

Год	Первая группа инвалидности				Вторая группа инвалидности			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	n	%	*n*	%	*n*	%	*n*	%
2015	155	36,7	215	50,9	21	5,0	31	7,3
2016	170	35,1	270	55,8	20	4,1	24	5,0
2017	150	34,1	230	52,3	23	5,2	37	8,4
2018	144	39,6	170	46,7	22	6,0	28	7,7
2019	139	35,9	193	49,9	26	6,7	29	7,5
2020	109	29,7	179	48,8	37	10,1	42	11,4
2021	123	30,0	173	42,2	63	15,4	51	12,4
2022	142	33,1	184	42,9	60	14,0	43	10,0
2023	150	29,4	234	45,9	56	11,0	70	13,7
M ± m	142±5,9	33,7±1,2	205±11,4	48,4±1,5	36±6,1	8,6±1,4	39±4,8	9,3±0,9

старшей возрастной группы. Получение данные по заболеваемости и ВПИ вследствие ЦВБ соответствуют общероссийским данным [11]. В проведенном исследовании ВПИ с нарушением функции мочеиспускания составляли 1/3 среди всех ВПИ вследствие ЦВБ, что соответствует литературным данным – частота императивного недержания мочи колеблется в диапазоне 15–45 % [12]. В структуре ВПИ вследствие ЦВБ нарушения функции мочеиспускания преобладали у лиц женского пола первой группы инвалидности. Это обусловлено анатомическими особенностями женских мочевыводящих путей, связанными с более высоким риском возникновения возрастного (стрессового) недержания мочи, которое при появлении поражения нервных структур головного мозга значительно усугубляется с переходом в недержание мочи смешанного характера (стрессовое + ургентное) [13]. Необходимость использования абсорбирующего белья у инвалидов с нарушением мочеиспускания вследствие ЦВБ значительно снижает качество жизни, ограничивает передвижение, социальную и трудовую сферы жизни данного контингента [14].

Заключение

Проблема нарушения функции мочеиспускания у пациентов с ЦВБ является актуальной, требует более пристального изучения и освещения среди врачей, пациентов и их родственников. Раннее выявление и коррекция данных нарушений позволят улучить качество жизни инвалидов вследствие ЦВБ и при правильном подборе лечения снизит количество используемого абсорбирующего белья, что уменьшит экономическую нагрузку на государство.

Список литературы / References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Режим доступа: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death (дата обращения 05.05.2025).

2. Число умерших по основным классам причин смерти. Демография. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/folder/12781# (дата обращения 05.05.2025).

Number of deaths by main cause of death. Demography. Federal State Statistics Service. Available at: https://rosstat.gov.ru/folder/12781# (date of access 05.05.2025).

3. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. *Ж. неврол. и психиатрии.*

2023;123(8–2):5–15.

Ignatyeva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A., Reznik A.V., Vinitskiy A.A., Derkach E.V. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8–2):5–15. [In Russian]. doi.org/10.17116/jnevro20231230825

4. Finazzi-Agro E., Gammie A., Kessler T.M., Koeveringe G., Serati M., Solomon E., Wachter S., Kirschner-Hermanns R. Urodynamics useless in female stress urinary incontinence? Time for some sense – A European expert consensus. *Euro. Urol. Focus.* 2020;6(1):137–145. doi: 10.1016/j.euf.2018.07.031

5. Лаптева Е.С., Севастьянов М.А. Медико-социальная помощь при недержании и других нарушениях функции тазовых органов. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, 2024. 80 с.

Lapteva E.S., Sevastyanov M.A. Medical and social assistance for incontinence and other disorders of the pelvic organs. Saint Petersburg, 2024. 80 p. [In Russian].

6. Agapiou E., Pyrgelis E.S., Mavridis I.N., Meliou M., Wimalachandra W.S.B. Bladder dysfunction following stroke: An updated review on diagnosis and management. *Bladder (San Franc.)*. 2024;11(1):21200005. doi: 10.14440/bladder.2024.0012

7. Panicker J.N. Neurogenic bladder: Epidemiology, diagnosis, and management. *Semin. Neurol*. 2020;40(5):569–579. doi: 10.1055/s-0040-1713876

8. Коршунова Е.С., Хащивский О.И., Шадеркина В.А., Краснопольская И.В., Шадеркин И.А. Ведение пациентов с нейрогенным мочевым пузырем: результаты опроса урологов Российской Федерации. *Эксперим. и клин. урол*. 2024;17(2):10–25. doi: 10.29188/2222-8543-2024-17-2-10-25

Korshunova E.S., Khashchivsky O.I., Shaderkina V.A. Krasnopolskaya I.V., Shaderkin I.A. Management of patients with neurogenic bladder: Results of a survey of urologists in the Russian Federation. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology.* 2024;17(2):10–25. [In Russian]. doi: 10.29188/2222-8543-2024-17-2-10-25

9. Севастьянов М.А., Ромих В.В., Гук П.Б. Коррекция нейрогенных нарушений функции мочевого пузыря при помощи технических средств реабилитации. Актуальные проблемы неврологии: мат. 17 Науч.-практ. конф. неврологов Северо-Западного федерального округа Российской Федерации с международным участием, Сыктывкар, 04-05 апреля 2024 года. Сыктывкар, 2024. С. 102–103.

Sevastyanov M.A., Romikh V.V., Guk P.B. Correction of neurogenic bladder function disorders using technical rehabilitation tools. Actual Problems of Neurology: proc. 17th Scientific and Practical Conference of Neurologists of the North-Western Federal District of the Russian Federation with International Participation, Syktyvkar, April 4–5, 2024. Syktyvkar, 2024. P. 102–103. [In Russian].

10. Лезова Н.С., Лунина Н.В. Физическая реабилитация мужчин среднего возраста после ишемического инсульта в раннем восстановительном периоде. *Росс. ж. спорт. науки*. 2022;1(2):6. doi: 10.51871/2782-6570_2022_01_02_6

Lezova N.S., Lunina N.V. Physical Rehabilitation of Middle-Aged Men After Ischemic Stroke in the Early Rehabilitation Period. *Rossijskiy zurnal sportivnoy nauki = Russian Journal of Sports Science*. 2022;1(2):6. [In Russian]. doi: 10.51871/2782-6570_2022_01_02_6

11. Муравьева А.А., Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Введенский Г.А. Заболеваемость цереброваскулярными болезнями лиц трудоспособного возраста и ее влияние на нелетальные потери трудового потенциала. *Соц. асп. здор. насел*. 2024;70(1):1. doi: 10.21045/2071-5021-2024-70-1-1

Muravyeva A.A., Mikhailova Yu.V., Sterlikov S.A., Vvedensky G.A. Incidence of cerebrovascular diseases in working-age population and its impact on non-fatal loss of labour potential. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Public Health*. 2024; 70(1):1. [In Russian]. doi: 10.21045/2071-5021-2024-70-1-1

12. Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Патофизиология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. *Исслед. и практ. в мед.* 2017;4(2):43–53. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

Shvarts P.G., Popov S.V., Bershadsky A.V. Pathophysiology and principles of therapy of a neurogenic hyperactive urinary bladder in patients after cerebrovascular accident. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):43–53. [In Russian]. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

13. Михельсон А.А., Лазукина М.В., Усова Е.В., Лукьянова К.Д., Франк М.А. Современные представления о диагностике и лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Леч. и профил*. 2021;11(1):52–62.

Mikhelson A.A., Lazukina M.V., Usova E.V., Lukyanova K.D., Frank M.A. Modern concepts of diagnostics and treatment of stress urinary incontinence in women. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2021;11(1):52–62. [In Russian].

14. Палаткин П.П., Владимирова О.Н., Васильченко Е.М., Хохлова О.И. Недержание мочи как медико-социальная проблема у пациентов, перенесших инсульт. *Физиотерапия, бальнеол. и реабилитация*. 2024;23(5):302–312. doi: 10.17816/rjpbr642497

Palatkin P.P., Vladimirova O.N., Vasilchenko E.M., Khokhlova O.I. Urinary incontinence as a medical and social problem in patients with stroke. *Fizioter-*

apiya, bal'neologiya i reabilitatsiya = Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2024;23(5):302–312. [in Russian]. doi: 10.17816/rjpbr642497

Сведения об авторах:

Палаткин Павел Петрович, ORCID: 0000-0002-9465-7091, e-mail: ppp1409@mail.ru, root@reabil-nk.ru
Васильченко Елена Михайловна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-9025-4060, e-mail: root@reabil-nk.ru
Гаврилюк Ольга Николаевна, ORCID: 0000-0003-3090-6076, e-mail: ongavrilyuk@mail.ru
Ачкасов Евгений Евгеньевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0338-4236,
e-mail: achkasov_e_e@staff.sechenov.ru
Владимирова Оксана Николаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6692-2882, e-mail: vladox1204@yandex.ru

Information about the authors:

Pavel P. Palatkin, ORCID: 0000-0002-9465-7091, e-mail: ppp1409@mail.ru, root@reabil-nk.ru
Elena M. Vasilchenko, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-9025-4060, e-mail: root@reabil-nk.ru
Olga N. Gavrilyuk, ORCID: 0000-0003-3090-6076, e-mail: ongavrilyuk@mail.ru
Evgeniy E. Achkasov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0338-4236,
e-mail: achkasov_e_e@staff.sechenov.ru
Oksana N. Vladimirova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6692-2882, e-mail: vladox1204@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.08.2025
После доработки 22.08.2025
Принята к публикации 18.11.2025

Received 07.08.2025
Revision received 22.08.2025
Accepted 18.11.2025

УДК 616-036.22:616.36-002 DOI: 10.18699/SSMJ20250627
Оригинальное исследование / Research article

Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С в Санкт-Петербурге в 2015–2024 гг.

В.В. Рассохин[1, 2], Д.Л. Сулима[3], С.С. Сулейманова[1, 4], Л.В. Лялина[1, 5], И.П. Федуняк[4, 5], И.В. Брусенская[4]

[1] Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

[3] Многопрофильная медицинская клиника «Эксклюзив»
199058, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 33, корп. 2б

[4] Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина
191167, г. Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3

[5] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Резюме

Цель исследования – оценить особенности эпидемического процесса и клинико-вирусологических характеристик хронического гепатита С (ХГС) в Санкт-Петербурге за десятилетний период (2015–2024 гг.). **Материал и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости и летальности от ХГС в России и Санкт-Петербурге за 2015–2024 гг. Использованы сведения Федерального статистического наблюдения, государственных докладов и отчетов СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» и негосударственной медицинской клиники / ООО «ЛКСЦ «Эксклюзив». В исследование включены 500 амбулаторных пациентов с ХГС. **Результаты.** В РФ и Санкт-Петербурге в период с 2015 по 2024 г. наблюдается снижение заболеваемости ХГС в 1,1 раза ($p < 0,05$), заболеваемость ХГС в Санкт-Петербурге превышает общероссийские показатели в 2,4 раза. За последнее десятилетие отмечается рост случаев госпитализации по причине как острого, так и ХГС, в 2024 г. удельный вес больных ХГС составил 8,5 %. Преобладали субтипы 1b (53,6 %) и 3a (36,8 %) вируса гепатита С. Продвинутые стадии фиброза печени (F3 и F4), определяющие необходимость приоритетного старта противовирусной терапии, отмечены у 42,1 % пациентов, что почти в 2 раза больше общероссийского уровня. Моноинфекция вируса гепатита С и сочетанная инфекция вирусов гепатита В и С являлись главными причинами развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака у госпитализированных пациентов. В этиологической структуре госпитальной летальности ведущее место занимает микст-инфекция вирусов гепатита В и С (2024 г. – 33 %), что более чем в 2 раза превосходит показатели допандемийного периода ($p < 0,05$). **Заключение.** Показана высокая эпидемиологическая и клиническая значимость бремени вирусного гепатита С для Санкт-Петербурга, что определяет необходимость оптимизации системы эпидемиологического надзора, программ скрининга, а также доступа к противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирус гепатита С, хронический гепатит С, эпидемический процесс, заболеваемость, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Сулейманова С.С., e-mail: safuraalieva@gmail.com

Для цитирования. Рассохин В.В., Сулима Д.Л., Сулейманова С.С., Лялина Л.В., Федуняк И.П., Брусенская И.В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С в Санкт-Петербурге в 2015–2024 гг. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):270–278. doi: 10.18699/SSMJ20250627

Epidemiological and clinical features of chronic hepatitis C in Saint-Petersburg in 2015–2024

V.V. Rassokhin[1, 2], D.L. Sulima[3], S.S. Suleymanova[1, 4], L.V. Lyalina[1, 5], I.P. Fedunyak[4, 5], I.V. Brusenskaya[4]

[1] Saint-Petersburg Pasteur Institute of Rospotrebnadzor
197101, Saint-Petersburg, Mira st., 14

[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of Minzdrav of Russia
197022, Saint-Petersburg, L'va Tolstogo st., 6-8

[3] Exclusive Multidisciplinary Medical Clinic
199058, Saint-Petersburg, Korablestroitelej st., 33

[4] The Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital
191167, Saint-Petersburg, Mirgorodskaya st., 3

[5] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of Minzdrav of Russia
191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya st., 41

Abstract

The aim of the study is to assess the features of the epidemic process and clinical and virological characteristics of chronic hepatitis C (CHC) in Saint-Petersburg over a ten-year period (2015–2024). **Material and methods.** A retrospective epidemiological analysis of the incidence and mortality of CHC in Russia and Saint-Petersburg for 2015–2024 was carried out based on data from Federal Statistical Surveillance, government reports and reports from medical organizations of various forms of ownership (The Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, Saint-Petersburg, Russia; non-governmental medical clinic EXCLUSIVE, Saint-Petersburg, Russia). The study included 500 outpatient patients with CHC. **Results.** In the Russian Federation and Saint-Petersburg, in the period from 2014 to 2024, there was a decrease in the incidence of CHC by 1.1 times ($p < 0.05$), the incidence of CHC in Saint-Petersburg exceeds the national values by 2.4 times. Over the past decade, there has been an increase in cases of hospitalization for both acute and chronic hepatitis C, in 2024 the proportion of patients with CHC was 8.5 %. HCV subtype 1b (53.6 %) and 3a (36.8 %) prevailed. Advanced stages of liver fibrosis (F3 and F4), which determine the need for priority start of antiviral therapy, were noted in 42.1 % of patients, which is almost 2 times more than the national level. Hepatitis C virus monoinfection and hepatitis B and C co-infection were the main causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in hospitalized patients. In the etiological structure of hospital case-fatality, the leading place is occupied by the mixed infection of hepatitis B and C viruses (2024 – 33 %), which is more than 2 times higher than the indicators of the pre-pandemic period ($p < 0.05$). **Conclusions.** The high epidemiological and clinical significance of the CHC burden for Saint-Petersburg in shown, which determines the need to optimize the epidemiological surveillance system, screening programs, as well as access to antiviral therapy.

Key words: hepatitis C virus, chronic hepatitis C, epidemic process, morbidity, cirrhosis of the liver, hepatocellular carcinoma.

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

Correspondence author. Suleymanova S.S., e-mail: safuraalieva@gmail.com

Citation. Rassokhin V.V., Sulima D.L., Suleymanova S.S., Lyalina L.V., Fedunyak I.P., Brusenskaya I.V. Epidemiological and clinical features of chronic hepatitis C in Saint-Petersburg in 2015–2024. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):270–278. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250627

Введение

Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается около 50 млн человек с хроническим гепатитом С (ХГС) и ежегодно происходит около 1 млн новых случаев инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) [1]. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) в исходе ВГС-гепатита умирает около 240 тыс. человек, и многие из этих смертей можно было предотвратить с помощью своевременной диагностики и высокоэффективной противовирусной терапии [1, 2]. Основными проблемами, связанными с ХГС как в мире, так и в РФ, являются отсутствие эффективной вакцины, выявля-

емость болезни на поздних стадиях, оставляющих возможности лишь для патогенетической терапии, и низкий уровень охвата противовирусной терапией [2, 3]. Лечение пациентов, госпитализированных с декомпенсированным ЦП, требует больших финансовых затрат со стороны стационара, включая койко-дни в отделении реанимации и интенсивной терапии, потребность в заместительных гемотрансфузиях и экстракорпоральной гемокоррекции, тогда как своевременное излечение этих больных с помощью препаратов прямого противовирусного действия может в значительной степени сэкономить бюджет [2, 4–6]. В РФ и Санкт-Петербурге эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам характеризуется относительно высокими уровнями заболеваемости и смертности [7, 8]. Система эпидемиологического надзора основывается на данных о регистрации всех форм ВГС-инфекции, начатой в 1999 г. Начиная с 2018 г. ХГС значимо преобладает в этиологической структуре парентеральных вирусных гепатитов как в РФ, так и в Санкт-Петербурге [9].

После утверждения ВОЗ в 2016 г. «Глобальной стратегии в области здравоохранения, направленной на элиминацию вирусных гепатитов как угрозы общественному здоровью к 2030 году» в РФ совершенствуется работа, направленная на создание федерального регистра пациентов с ХГС, адекватное планирование объемов средств для борьбы с ХГС [10, 11]. В 2024 г. впервые введено обязательное тестирование на антитела к ВГС всех граждан в рамках диспансеризации один раз в 10 лет, начиная с 25-летнего возраста, с целью расширения программы скрининга на ХГС [12]; в рамках национального проекта «Продолжительная и активная жизнь» запущен федеральный проект «Борьба с гепатитом С и минимизация рисков распространения данного заболевания», одной из целей которого является ежегодное обеспечение более 30 тыс. пациентов препаратами прямого противовирусного действия за счет средств обязательного медицинского страхования в период с 2025 по 2030 г. [13]. Одним из основных направлений борьбы с ВГС на сегодняшний день является децентрализация оказания помощи пациентам: включение первичного звена здравоохранения, повышение уровня знаний и навыков врачей общей практики и инфекционистов в поликлиниках, отработка адекватной и своевременной маршрутизации пациента, в том числе в условиях специализированной помощи [11, 13].

Цель исследования – оценить особенности эпидемического процесса ХГС, клинические и молекулярно-генетические характеристики ВГС в Санкт-Петербурге в 2015–2024 гг.

Материал и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ уровней заболеваемости ХГС и летальности от него в 2015–2024 гг. на территории Российской Федерации и Санкт-Петербурга. Для анализа использованы формы федерального статистического наблюдения, государственные доклады и отчеты двух медицинских организаций: СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» (КИБ им. С.П. Боткина), негосударственной медицинской клиники / ООО «ЛКСЦ «Эксклюзив» (Клиника «Эксклюзив»). В исследование включены 500 пациентов с ХГС, которые обращались за консультацией в инфекционное отделение Клиники «Эксклюзив» в 2015–2024 гг. Лабораторное подтверждение диагноза ХГС осуществляли в соответствии с действующими нормативно-методическими документами на основании результатов серологических и молекулярно-генетических методов с тест-системами отечественных производителей, разрешенных к применению в установленном порядке. Неинвазивную оценку стадии фиброза печени проводили с помощью лабораторного теста FibroTest (Bio Predictive, Франция) и/или инструментального метода вибрационно-контролируемой транзиентной эластографии на оригинальном аппарате FibroScan 502 (Echosens, Франция). Статическую обработку данных проводили с использованием продукта SPSS (версия 27.0). При оценке статистической значимости различий сравниваемых показателей учитывали 95%-й доверительный интервал (ДИ), а в качестве критерия значимости об отсутствии различий рассматривали величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно форме № 2 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» заболеваемость ХГС в Российской Федерации после объяснимого спада в период пандемии COVID-19 начиная с 2022 г. имеет тенденцию к росту, составив в 2024 г. 34,9 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 34,6–35,2), но не превышая показателей 2018, тем самым сохраняя общий десятилетний тренд к снижению заболеваемости (рис. 1). Аналогичная ситуация наблюдается в Санкт-Петербурге. Относительно РФ показатель заболеваемости ХГС в Санкт-Петербурге больше в 2,4 раза (таблица). В период с 2015 по 2024 г. как в РФ, так и в Санкт-Петербурге наблюдается снижение заболеваемости ХГС в 1,1 раза ($p < 0,05$), что связано как с улучшением первичной диагностики заболевания, так и с реализацией проектов по элиминации ВГС.

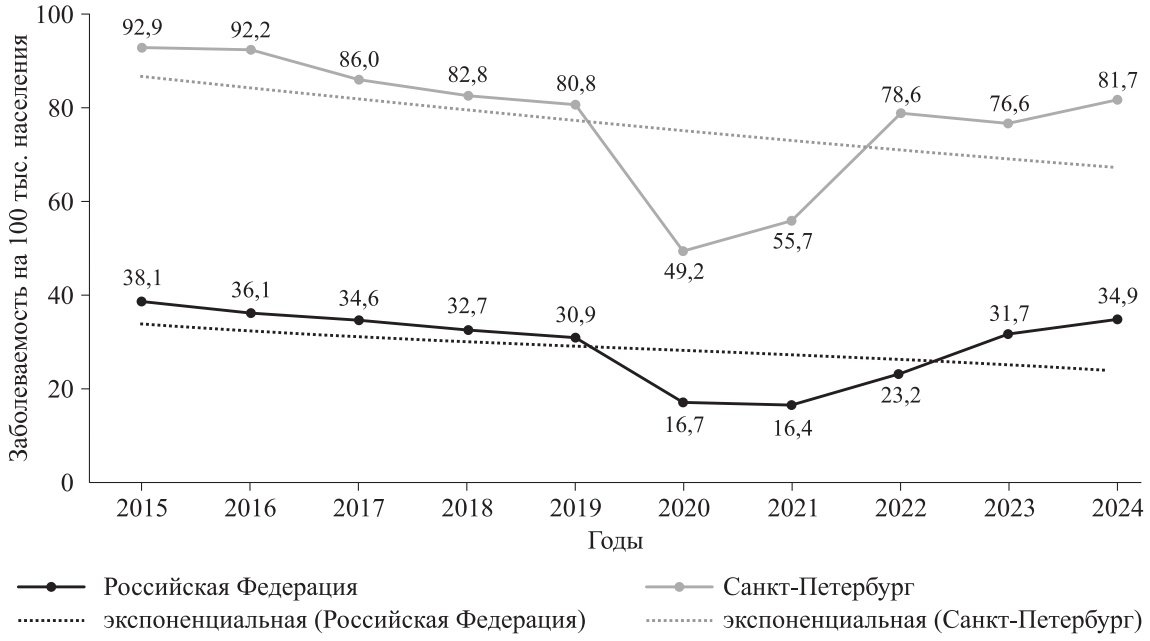


Рис. 1. *Динамика показателей заболеваемости ХГС в РФ и Санкт-Петербурге в 2015–2024 гг.*
Fig. 1. *Dynamics of HCV incidence rates in the Russian Federation and Saint-Petersburg, 2015-2024*

Заболеваемость ОГС и ХГС

Incidence of acute and chronic hepatitis C

	РФ		СЗФО		СПб	
	n	на 100 тыс. населения	*n*	на 100 тыс. нас.	*n*	на 100 тыс. населения.
	2023 год					
ОГС	1393	0,95	187	1,35	121	2,16
ХГС	46406	31,63	7198	51,83	4290	76,55
	2024 год					
ОГС	1445	0,99	253	1,83	169	3,02
ХГС	50993	34.86	7514	54,24	4577	81,75

Примечание. Приведены данные формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» федерального статистического наблюдения от 29.12.2023 № 710.

С момента начала официальной регистрации заболеваемости острым вирусным гепатитом С (ОГС) в РФ в 1994 г. интенсивность эпидемического процесса изменялась [14]. Так, после пика заболеваемости (21,1 (95 % ДИ 20,9–21,3) на 100 тыс. населения) в 2000 г. в период 2001–2021 гг. наблюдалась тенденция к ее снижению. Начиная с 2022 г. вновь отмечается рост заболеваемости ОГС, которая в 2023 г. в Санкт-Петербурге составил 2,3 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 1,8–2,6), что выше уровня 2022 г. на 11,4 %, среднемноголетнего показателя на 25,7 % и в 2,3 раза больше показателя по РФ. По данным формы № 2 федерального статистического наблюдения, показатели смертности от ХГС в РФ за последние 5 лет достигли допандемийного уровня и несколько превысили его, составив 0,14 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 0,10–0,20) в 2023 г. Уровень смертности от ХГС в Санкт-Петербурге, достигнув десятилетнего исторического минимума в 2021 г. (0,3 на 100 тыс. населения, 95 % ДИ 0,10 – 0,40), имеет тенденцию к росту, достигнув в 2023 г. 0,41 на 100 тыс. населения (95 % ДИ 0,20–0,60), не превышая при этом допандемийный уровень.

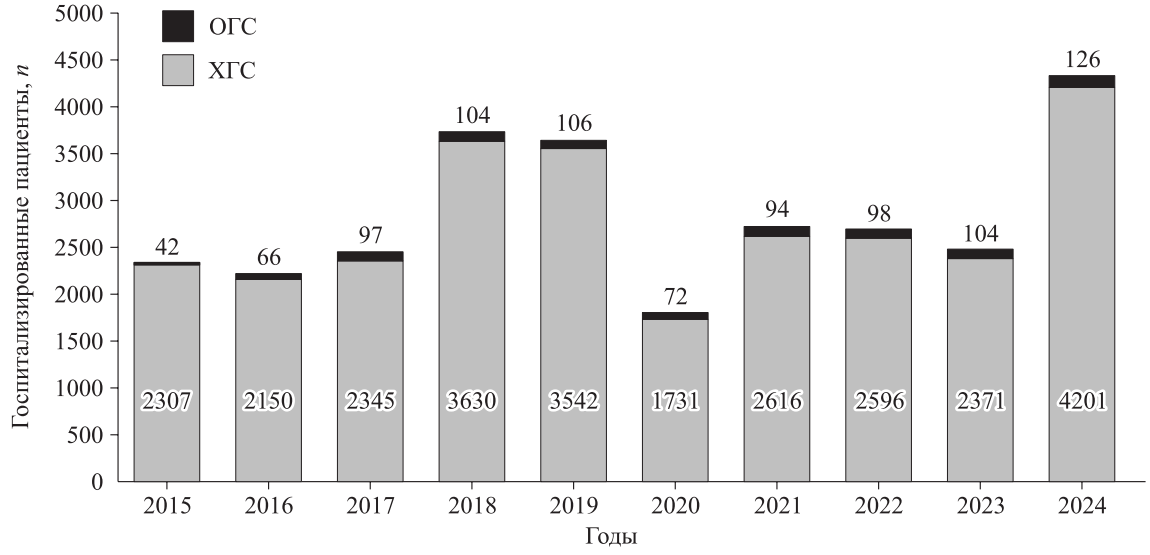


Рис. 2. *Динамика числа пациентов с ОГС и ХГС, госпитализированных в КИБ им. С.П. Боткина в 2015–2024 гг.*

Fig. 2. *Dynamics of hospitalized patients with acute and chronic hepatitis C hospitalized at The Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, 2015–2024*

При анализе динамики числа госпитализированных пациентов с ВГС за 2015–2024 гг. отмечено увеличение количества больных с ОГС и ХГС (рис. 2). Так, доля госпитализированных пациентов с ОГС в 2024 г. была максимальной (0,3 %), а число госпитализаций с ХГС в 2024 г. – в 1,12 раза больше, чем в 2018 г. (8,5 и 7,6 % соответственно, $p < 0,05$).

Из общего числа амбулаторных пациентов (n = 500) с ХГС по шкале METAVIR стадию фиброза печени F4 имели 28,5 %, F3 – 13,6 %, F2 – 15,7 %, F1 и F0 – 15,7 и 26,4 % больных соответственно. Таким образом, у 42,1 % лиц, обратившихся за помощью, имели место выраженный фиброз печени и ЦП, что в 1,7 раза больше по сравнению с данными по РФ. Среди пациентов с ЦП у большинства (60 %) был ЦП класса А, у 33 % – класса В, у 7 % – класса С по шкале Чайлда–Пью, требовавший направления на госпитализацию.

Декомпенсированный ЦП является ведущей причиной смерти, ассоциированной с заболеваниями печени как в России, так и во всем мире [15, 16], при этом ХГС при формировании ЦП играет немаловажную роль [4, 15]. Следует подчеркнуть, что ЦП в исходе вирусных гепатитов занимает лидирующие позиции в структуре причин госпитализации и смертности больных инфекционного стационара. Так, в 2024 г. в КИБ им. С.П. Боткина пациенты с ЦП различной этиологии получали лечение в общей сложности в течение 19 765 койко-дней, в ВГС-инфекция с исходом в ХГС являлась ведущей причиной в структуре ЦП у лиц, госпитализированных в 2024 г. На протяжении всего периода наблюдения у госпитализированных пациентов ВГС-моноинфекция и микст-инфекция ВГВ + ВГС играли ведущую роль в развитии ЦП по сравнению с ВГВ-моноинфекцией и микст- и суперинфекцией ВГВ + ВГD, а также ЦП в исходе гепатита неуточненной этиологии (рис. 3). Следует отметить, что доля госпитализированных больных с ВГС-ассоциированным ЦП в 2024 г. по сравнению с 2023 г. выросла на 138 %.

Известно, что вирусы гепатита В и С являются важными причинами развития ГЦР [16–18], точное количество больных которым неизвестно ввиду отсутствия в РФ и регионах единого регистра больных. По данным отчетов, показатели заболеваемости ГЦР в Санкт-Петербурге превышали среднероссийские уровни начиная с 2010 г., а смертность в городе в 2019 г. была одной из самых высоких в РФ – 9,46 (95 % ДИ 8,7–10,3) на 100 тысяч населения [9]. По результатам нашего исследования, начиная с 2015 г. в этиологической структуре ГЦР у госпитализированных пациентов ежегодно преобладают моноинфекция ВГС или ВГВ+ВГС-коинфекция, в то время как пациентов с ВГВ- и ВГВ+ВГD-ассоциированным ГЦР поступает в разы меньше. Так, в допандемийный период наблюдался прирост числа случаев вирус-ассоциированных ГЦР (27 человек

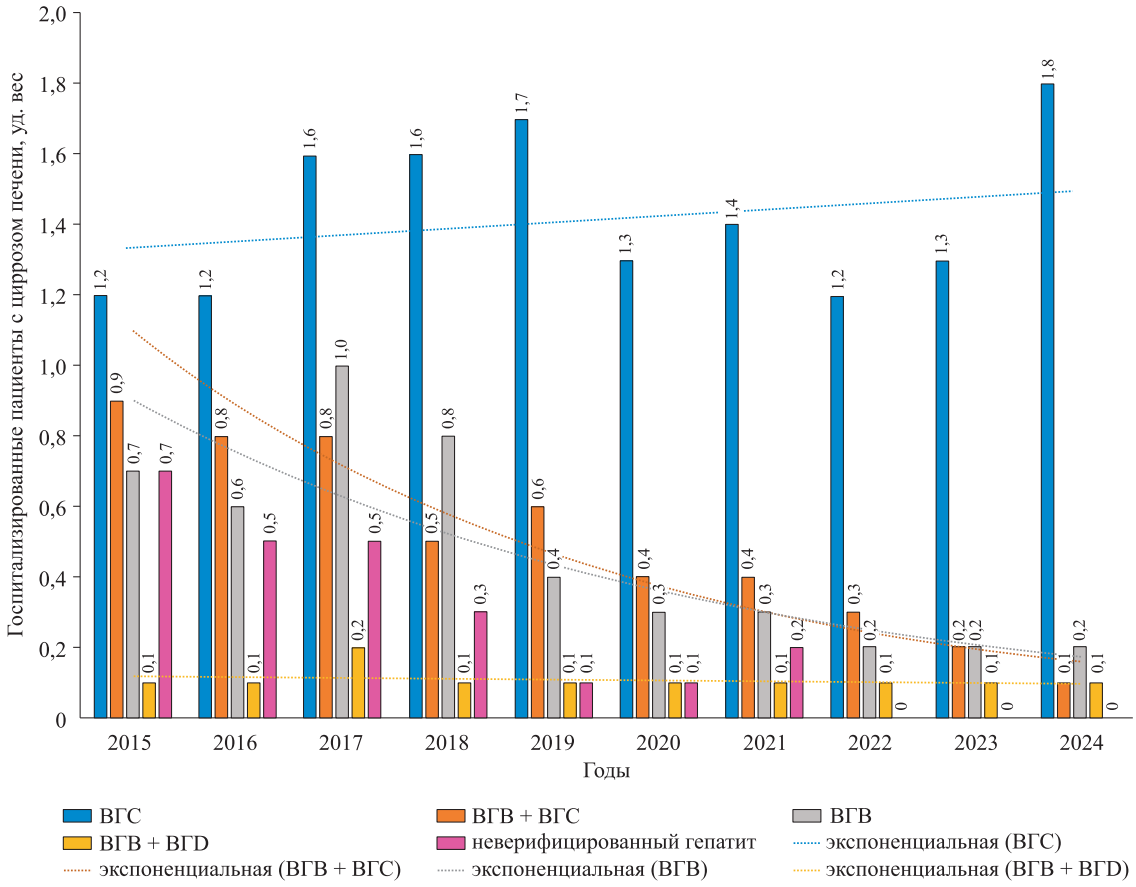


Рис. 3. *Динамика количества госпитализированных пациентов с циррозом печени в КИБ им. С.П. Боткина за последнее десятилетие (2015–2024 гг.)*

Fig. 3. *Dynamics of number of hospitalized patients with cirrhosis of the liver in The Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital over the last decade (2015-2024)*

в 2019 г.), далее после объяснимого провала в 2020 г. наблюдалось увеличение количества больных, к 2022 г. достигшего десятилетнего максимума (43 человека), превысив показатели 2014 г. в 8,6 раза. В последние 2 года отмечается снижение числа как ВГС- так и ВГВ+ВГD-ассоциированных случаев ГЦР в 3 раза, что может быть связано как с проектом по оптимизации логистической системы специализированной онкологической помощи пациентам в Санкт-Петербурге, так и с реализацией федеральных и региональных программ по элиминации ВГС [13, 18, 19].

В этиологической структуре госпитальной летальности КИБ им. С.П. Боткина среди больных с ЦП лидирующее место занимает микст-инфекция ВГВ+ВГС, в 2024 г. достигшая показателя в 33 %, что более чем в 2 раза выше показателей допандемийного периода ($p < 0,05$). С одной стороны, ЦП в исходе гепатита уточненной вирусной этиологии является индикаторным показателем для здравоохранения, указывающим на недостаточное внимание к больному со стороны амбулаторного звена. С другой стороны, патогенетическое лечение ЦП в условиях, когда противовирусная терапия противопоказана, требует как таланта и высокой компетентности лечащего врача, так и приверженности больного и его вовлечения в лечебный процесс, чего зачастую бывает сложно добиться в силу влияния болезни на когнитивные функции и/или наличия коморбидной патологии. Большое количество госпитализированных пациентов с ХГС, а также высокие показатели смертности и летальности на фоне более низкой заболеваемости свидетельствуют о недостаточном качестве и своевременности диагностики, а также низкой оценке значительного числа случаев болезни на амбулаторном этапе.

Оценка распространенности генотипов ВГС среди 500 амбулаторных пациентов с ХГС показала, что для 53,6 % пациентов характерен субтип 1b, для 3,4 % – субтип 1a, для 36,8 % – субтип 3a, для 4,2 % – генотип 2 ВГС, для 2,0 % – редкие рекомбинантные варианты (2k/1b, 3a/b), что соответствует показателям по РФ.

Заключение

Результаты исследования продемонстрировали высокую эпидемиологическую и клиническую значимость бремени заболевания, обусловленного инфицированием ВГС, для Санкт-Петербурга, что определяет необходимость в оптимизации эпидемиологического надзора, программ скрининга, а также доступа к противовирусной терапии пациентов с ХГС.

Список литературы / References

1. World Health Organization. Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: report on progress and gaps 2024. Geneva: World Health Organization, 2024.
2. World Health Organization. Consolidated guidelines on person-centred viral hepatitis strategic information: using data to support country scale-up of hepatitis prevention, diagnosis and treatment services. Geneva: World Health Organization, 2024.
3. Дземова А.А., Ганченко Р.А., Трифонова Г.Ф., Эсауленко Е.В. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV. *Гепатология и гастроэнтерология.* 2020;4(2):165–170. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-165-170.

Dzemova A.A., Ganchenko R.A., Trifonova G.F, Esaulenko E.V. Chronic hepatitis C in the Russian Federation after the start of the HCV elimination program. *Gepatologiya i gastroenterologiya = Hepatology and Gastroenterology.* 2020; 4(2):165–170. [In Russian]. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-165-170.

4. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Бремя цирроза печени в современном мире. *Доктор.Ру.* 2021;20(4):21–25. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25.

Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The burden of liver cirrhosis in the modern world. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2021;20(4):21–25. [In Russian]. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-21-25.

5. Яхина Р.А., Лакман И.А., Валишин Д.А., Бахитова Р.Х. Экономическое бремя хронического вирусного гепатита С. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021;14(4):523–536. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.087

Yakhina R.A., Lakman I.A., Valishin D.A., Bakhitova R.Kh. Economic burden of chronic viral hepatitis C. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;14(4):523–536. [In Russian]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.087

6. Государственный доклад Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2023 году». Режим доступа: https://78.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=c562c62b-c490-44fa-a9c9-eef15272d5bb&groupId=935484

The State report of The Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the city of St. Petersburg. «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in St. Petersburg in 2023». [In Russian]. Available at: https://78.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=c562c62b-c490-44fa-a9c9-eef15272d5bb&groupId=935484

7. Tan J., Tang X., He Y., Xu X., Qiu D., Chen J., Zhang Q., Zhang L. In-patient expenditure between 2012 and 2020 concerning patients with liver cirrhosis in Chongqing: A Hospital-Based Multicenter Retrospective Study. *Front. Public Health.* 2022;10:780704. doi: 10.3389/fpubh.2022.780704

8. Трифонова Г.Ф., Левакова И.А., Болсун Д.Д., Мукомолов С.Л. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. *Инфекция и иммунитет.* 2014;4(3):267-274.

Trifonova G.F., Levakova I.A., Bolsun D.D., Mukomolov S.L. Epidemiological features of hepatitis C virus infection in the Russian Federation in 1994–2013. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2014;4(3):267–274. [In Russian].

9. Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М., Ковеленов А.Ю., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Стасишкис Т.А., Цветков В.В., Новак К.Е., Ришняк О.Ю., Крицкая И.В., Буц Л.В., Тягунов Д.С. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне. *Здоровье населения и среда обитания.* 2021;29(8):76–84. doi: 10.35627/22195238/20212987684

Khorkova E. V., Lyalina L. V., Mikailova O.M., Kovelenov A.Yu., Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Stasishkis T.A., Tsvetkov V.V., Novak K.E., Rishnyak O.Yu., Kritskaya I.V., Buts L.V., Tyagunov D.S. Current issues of epidemiological surveillance of chronic viral hepatitis B, C, D and hepatocellular carcinoma at the regional level. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2021; 29(8):76–84. [In Russian]. doi: 10.35627/22195238/20212987684

10. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. Geneva: World Health Organization, 2016.

11. Постановление Правительства РФ № 2111 от 11.12.2023 г. «Об утверждении Правил ведения Федерального регистра лиц с вирусными гепатитами и о внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 9 февраля

2022 г. № 140». Режим доступа: https://www.zakonrf.info/postanovlenie-pravitelstvo-rf-2111-11122023

Resolution of the Government of the Russian Federation No. 2111 of 11.12.2023 «On Approval of the Rules for Maintaining the Federal Register of Persons with Viral Hepatitis and on Amendments to Decree of the Government of the Russian Federation No. 140 dated February 9, 2022». [In Russian]. Available at: https://www.zakonrf.info/postanovlenie-pravitelstvo-rf-2111-11122023

12. Приказ Минздрава России от 19 июля 2024 г. № 378н «О внесении изменений в порядок проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 апреля 2021 г. № 404н». Режим доступа: https://rg.ru/documents/2024/08/22/minzdrav-prikaz378-site-dok.html?ysclid=me0a0wrzg7478556044

Order of the Ministry of Health of Russia of July 19, 2024 No. 378n «On Amendments to the Procedure for conducting Preventive medical examinations and medical examinations of Certain Groups of the Adult Population, approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 404n dated April 27, 2021». [In Russian]. Available at: https://rg.ru/documents/2024/08/22/minzdrav-prikaz378-site-dok.html?ysclid=me0a0wrzg7478556044

13. Распоряжение Правительства РФ от 7 апреля 2025 г. № 830-р. «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в России до 2030 года». Режим доступа: http://government.ru/docs/54753

Decree of the Government of the Russian Federation of April 7, 2025 No. 830-R. “Strategies for actions in the interests of older citizens in Russia until 2030”. [In Russian]. Available at: http://government.ru/docs/54753

14. Буцкая М.Ю., Бушманова А.Д., Прийма Е.Н., Огурцова С.В., Новак К.Е., Эсауленко Е.В. Современные эпидемиологические аспекты острых вирусных гепатитов в России. *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* 2021;26(2):67–74. doi: 10.17816/EID105585

Butskaya M.Yu., Bushmanova A.D., Priyma E.N., Ogurtsova S.V., Novak K.E., Esaulenko E.V. Current epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Russia. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious diseases.* 2021;26(2):67–74. [In Russian]. doi: 10.17816/EID105585

15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Тихонов И.Н., Деева Т.А. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2021;31(6):56–102. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102

Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., Trukhmanov A.S., Maev I.V., Tikhonov I.N., Deeva T.A. Clinical recommendations of the Russian scientific liver society and Russian gastroenterological association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. [In Russian]. doi:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102

16. Клинические рекомендации «Рак печени (гепатоцеллюлярный)». Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов», Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/1_3

Clinical guidelines «Liver cancer (hepatocellular)». Association of Oncologists of Russia, All-Russian Public Organization «Russian Society of Clinical Oncology», All-Russian Public Organization for the Promotion of Radiation Diagnostics and Therapy «Russian Society of Radiologists and Radiologists», Interdisciplinary Society of Liver Tumor Specialists. 2022. [In Russian]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/1_3

17. Базин И.С., Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И.С., Ивахненко О.И. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2010;(2):22–27.

Bazin I.S., Omelyanovsky V.V., Avksentyeva M.V., Krysanov I.S., Ivakhnenko O.I. Analysis of socio-economic burden of hepatocellular carcinoma in Russia. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor. = Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2010;(2):22–27. [In Russian].

18. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С у взрослых». Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», Российское общество по изучению печени, Российская гастроэнтерологическая ассоциация. 2021. Режим доступа: https://nnoi.ru/clinical-guid-approved

Clinical guidelines «Chronic viral hepatitis C in adults». Non-profit Partnership National Scientific Society of Infectious Diseases, Russian Society for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association. 2021. [In Russian]. Available at: https://nnoi.ru/clinical-guid-approved

19. Попова Н.В. Гепатоцеллюлярный рак: новая модель современного оказания медицинской

помощи первой линии – первый шаг на пути к успеху. *Национальная онкологическая программа.* 2023;(2):34-36.

Popova N.V. Hepatocellular cancer: a new model of modern first-line medical care is the first step towards success. *Natsional'naya onkologicheskaya programma = National Cancer Program.* 2023;(2):34-36. [In Russian].

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович, д.м.н., проф., ORCID: 0000–0002–1159–0101, e-mail: ras-doc@mail.ru
Сулима Дмитрий Леонидович, д.м.н., ORCID: 0000–0002–3735–5783, e-mail: uncledimamed@mail.ru
Сулейманова Сафура Сардаровна, ORCID: 0000–0002–2822-8686, e-mail: safuraalieva@gmail.com
Лялина Людмила Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9921-3505, email: lyalina@pasteurorg.ru
Федуняк Иван Павлович, к.м.н., e-mail: gib30f@mail.ru
Брусенская Ирина Владимировна, e-mail: brusenskaya1@mail.ru

Information about the authors:

Vadim V. Rassokhin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000–0002–1159–0101, e-mail: ras-doc@mail.ru
Dmitrij L. Sulima, doctor of medical sciences, ORCID: 0000–0002–3735–5783, e-mail: uncledimamed@mail.ru
Safura S. Suleymanova, ORCID: 0000–0002–2822-8686, e-mail: safuraalieva@gmail.com
Lyudmila V. Lyalina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9921-3505, email: lyalina@pasteurorg.ru
Ivan P. Fedunyak, candidate of medical sciences, e-mail: gib30f@mail.ru
Irina V. Brusenskaya, e-mail: brusenskaya1@mail.ru

Поступила в редакцию 07.07.2025
После доработки 02.11.2025
Принята к публикации 18.11.2025

Received 07.07.2025
Revision received 02.11.2025
Accepted 18.11.2025

УДК 616.379- 008.64 DOI: 10.18699/SSMJ20250628
Клинический случай / Clinical case

ABCC8-ассоциированный диабет зрелого возраста у молодой женщины: клинические особенности и генетический анализ

О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, А.К. Овсянникова, Е.В. Шахтшнейдер, Д.Е. Иванощук, Е.Д. Рузаева, Ю.А. Долинская, В.А. Стоякина, А.А. Радионова

НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630078, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Резюме

Пациентам с MODY (maturity-onset diabetes of the young) легко ошибочно ставят диагноз диабета 1 типа. ABCC8-MODY вызывается вариантами в гене АТФ-связывающей кассеты подсемейства С-члена 8 (ATP binding cassette subfamily C member 8, ABCC8), который кодирует рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1), субъединицу АТФ-чувствительного калиевого канала (К-АТФ), обнаруженного в мембранах β-клеток. ABCC8 отвечает за секрецию инсулина, который контролирует уровень сахара в крови. В статье авторы сообщают о 35-летней пациентке с диабетом – носительнице вероятно патогенного варианта NM_001287174.3: c.970G>A, p.V324M (rs1328072266) в гене *ABCC8.* На основании результатов генетического теста пациентке поставлен диагноз MODY12. **Заключение.** Персонифицированный подход к диагностике и лечению особенно важен при выявлении «неклассического» течения сахарного диабета у лиц молодого возраста. Представленный случай демонстрирует особенности клинического течения и трудности в лечении редкой формы моногенного типа диабета – ABCC8-MODY.

Ключевые слова: MODY, клинический случай, ABCC8, генетика, диабет 1 типа, варианты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (FWNR-2023-0004). Регистрационный номер: 123051500014-2.
Автор для переписки. Мустафина С.В., e-mail: svetlana3548@gmail.com
Для цитирования. Рымар О.Д., Мустафина С.В., Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Рузаева Е.Д., Долинская Ю.А., Стоякина В.А., Радионова А.А. ABCC8-ассоциированный диабет зрелого возраста у молодой женщины: клинические особенности и генетический анализ. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):279–285. doi: 10.18699/SSMJ20250628

ABCC8-associated with maturity-onset diabetes in a young woman: clinical features and genetic analysis

O.D. Rymar, S.V. Mustafina, A.K. Ovsyannikova, E.V. Shakhtshneider, D.E. Ivanoshchuk, E.D. Ruzaeva, Yu.A. Dolinskaya, V.A. Stoyakina, A.A. Radionova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

Abstract

ABCC8-MODY is caused by variants in the ATP-binding cassette transporter subfamily C member 8 (ABCC8) gene, which encodes sulfonylurea receptor 1 (SUR1), a subunit of the ATP-sensitive potassium channel (K-ATP) found in β-cell membranes. ABCC8 is responsible for the secretion of insulin, which controls blood sugar levels. We report on a 35-year-old female patient with diabetes regarding a likely pathogenic variant NM_001287174.3: c.970G>A, p. V324M (rs1328072266) in the ABCC8 gene. Based on the genetic test results, the patient was diagnosed with

MODY12. Conclusions. A personalized approach to diagnosis and treatment is especially important in identifying the "non-classical" course of diabetes in young people. The presented case demonstrates the features of the clinical course and difficulties in treating a rare form of monogenic diabetes – ABCC8-MODY.

Key words: MODY, clinical case, ABCC8, genetics, type 1 diabetes, variants.

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

Financing. Research work was done of the budget theme of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (FWNR-2023-0004). No: 123051500014-2.

Correspondence author. Mustafina S.V., e-mail: svetlana3548@gmail.com

Citation. Rymar O.D., Mustafina S.V., Ovsyannikova A.K., Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ruzaeva E.D., Dolinskaya Yu.A., Stoyakina V.A., Radionova A.A. ABCC8-associated with maturity-onset diabetes in a young woman: clinical features and genetic analysis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):279–285. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250628

Введение

В настоящее время известны варианты в 14 генах, приводящие к развитию разных подтипов диабета взрослого типа у молодых (maturity-onset diabetes of the young, MODY) [1–7]. MODY отличается от сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа не только по клиническому течению, но и с точки зрения лечения, в некоторых случаях не требуется инсулинотерапия [1]. Поэтому уточнение диагноза моногенного СД имеет важное значение для определения тактики лечения. Кроме того, моногенный СД – это заболевание с относительно четкой моделью наследования, и окончательный диагноз позволяет проводить генетическое консультирование для пациентов и их родственников. Варианты в гене *ABCC8* чаще всего встречаются при неонатальном СД и гиперинсулинемии, с редким описанием ABCC8-MODY (MODY12) у лиц, у которых гипергликемия выявлена во взрослом возрасте [7]. ABCC8-MODY ассоциирован с патогенными и вероятно патогенными вариантами в гене *ABCC8*, расположенном на хромосоме 11 и кодирующем белок АТФ-связывающего кассетного транспортера подсемейства С, который является рецептором сульфонилмочевины типа 1 (SUR1). Частота MODY12 составляет около 1 % среди MODY-диабета. Ген *ABCC8* состоит из 39 экзонов, кодирующих 1581 аминокислоту. В 2020 г. сообщалось о 55 вариантах *ABCC8*, связанных с MODY12 [8], а в 2024 г. описано более 70 патогенных и вероятно патогенных вариантов в данном гене, в том числе с расположением в одном и том же белковом домене, но с различными фенотипами в рамках нарушений углеводного обмена [9]. R.R. Kapoor et al. обнаружили, что даже у членов одной семьи с одинаковым патогенным вариантом наблюдались разные клинические проявления, включая неонатальную гипогликемию, гестационный СД и СД у взрослых с рецидивирующей гипогликемией [10]. Характеристики, при которых рекомендуется проводить молекулярно-генетическое обследование на выявление ABCC8-MODY: развитие СД в течение 6 месяцев после рождения или врожденная гиперинсулинемическая гипогликемия, неонатальная гипогликемия в анамнезе или временный неонатальный СД, соответствие диагностическим критериям MODY, низкая эффективность инсулина, повторяющаяся гипогликемия [1].

Описание клинического случая ABCC8-MODY

Впервые гипергликемия от 7,0 до 8,0 ммоль/л у девушки без избыточного веса обнаружена в 18 лет. Поставлен диагноз СД 1 типа, назначена инсулинотерапия. Со слов пациентки, тесты на антитела к В-клеткам, антитела к инсулину были отрицательные. После непродолжительной терапии больная отказалась от лечения инсулином, так как испытывала частые гипогликемические состояния. В течение 10 лет сахароснижающую терапию не принимала, у эндокринолога не наблюдалась. В 27 лет во время первой беременности выявлена гипергликемия до 13 ммоль/л, ацетон в моче, диагностирован гестационный СД. Назначена инсулинотерапия продленным инсулином, достигнута нормогликемия. Течение беременности и роды (кесарево сечение) – без осложнений. После родоразрешения инсулинотерапия пациентке не проводилась.

В 28 лет через 1 год после беременности отмечались подъемы уровня глюкозы в крови до 15 ммоль/л. Проводилась терапия инсулином продленного действия, инсулин короткого действия использовала не регулярно. Уровень глюкозы контролировала редко, целевых значений не достигала. Со слов пациентки, периодически возникали гипогликемические состояния, купировала самостоятельно. В 30 лет (май 2019 г.) поступила в эндокринологическое отделение с содержанием глюкозы плазмы натощак 10–14

ммоль/л, постпрандиальной – 9–10 ммоль/л на фоне проводимой базисно-болюсной инсулинотерапии (Инсулин Туджео 20 ЕД подкожно 1 раз в сутки перед сном, Инсулин Хумалог по 10 ЕД подкожно перед завтраком, обедом, ужином). При обследовании: уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) 10,7 %, незначительная гиперпролактинемия (15,15 нг/мл), концентрация С-пептида умеренно снижена – 296,17 нг/мл, микроальбуминурия – 5 г/л. Неоднократно выполнялось обучение по подсчету хлебных единиц, технике постановки инсулина, тактике действий при гипогликемических состояниях. Проведена коррекция базисно-болюсной инсулинотерапии: увеличение дозы Инсулина Туджео до 22 ЕД 1 раз в сутки перед сном, уменьшение дозы Инсулина Хумалог – 1 ЕД на 1 хлебную единицу перед основными приемами пищи. Обозначен целевой уровень гликемии натощак менее 6,5 ммоль/л. Отмечена низкая приверженность к соблюдению рекомендаций.

Учитывая молодой возраст при выявлении СД (18 лет), определяемый уровень С-пептида по прошествии более 10 лет после постановки диагноза СД и отсутствие антител к островковым клеткам поджелудочной железы, антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), был заподозрен MODY. В 33 года (март 2022 г.) плановая госпитализация в стационар НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН для оказания высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «Эндокринология» с целью уточнения типа СД и коррекции проводимой терапии. Пациентка находилась на базисно-болюсной инсулинотерапии (Инсулин Туджео 10 ЕД подкожно 1 раз в сутки перед сном, Инсулин Ринлиз 7 ЕД подкожно перед основными приемами пищи), инсулин короткого действия вводила нерегулярно. При обследовании: содержание в крови глюкозы – 24,4 ммоль/л, С-пептида – 483,2 нг/мл (больше значения при сравнении с госпитализацией 3 года назад), микроальбуминурия – 5 мг/л. При проведении молекулярно-генетического исследования определен вероятно патогенный вариант в гене *ABCC8:* NM_001287174.3: c.970G>A, p.V324M (rs1328072266) в гетерозиготном состоянии. Идентичный вариант обнаружен у отца, т. е. для выявленного варианта внутри семьи установлена косегрегация с болезнью в двух поколениях. Со слов пациентки, течение СД у отца характеризуется нестабильным уровнем глюкозы крови. Отец проживает в другом городе, с семьей не общается. Дочь пациентки является носительницей варианта NM_001287174.3: c.970G>A, p.V324M (rs1328072266) в гене *ABCC8*. К возрасту обследования у девочки нет клинических и лабораторных признаков гипергликемии (рис. 1).

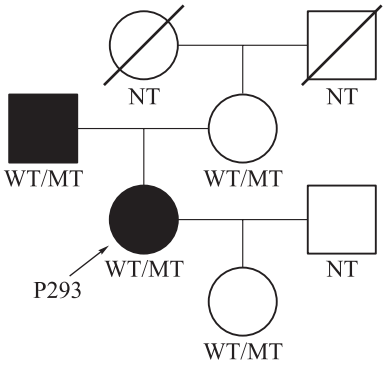


Рис 1. *Родословная семьи с неиммунным СД, обусловленным патогенным вариантом NM_001287174.3: c.970G>A, p.V324M*

Fig. 1. *Pedigree of a family with non-immune diabetes caused by the pathogenic variant NM_001287174.3: c.970G>A, p.V324M (rs1328072266) in the ABCC8 gene*

Носители патогенных вариантов в гене *ABCC8* обычно чувствительны к препаратам сульфонилмочевины, что связано с их действием на SUR-рецепторы, функция которых нарушается при MODY12. Описано несколько клинических случаев, в которых у пациентов с MODY12 возникали гипогликемии на небольшие дозы инсулина, и у всех наблюдалась высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины [9]. В условиях стационара осуществлена попытка стабилизировать показатели глюкозы на фоне отмены инсулинотерапии и назначения препаратов сульфонилмочевины, но целевых показателей глюкозы крови достичь не удалось. В дополнение к проводимой инсулинотерапии (Инсулин Туджео 14 ЕД 1 раз в сутки, Инсулин Ринлиз 3–5 ЕД перед основными приемами пищи) даны рекомендации принимать дапаглифлозин 10 мг, показатели гликемии стабилизировались на уровне 8–11 ммоль/л. При последующих обращениях к эндокринологу беспокоили нестабильные уровни глюкозы крови: гипер- и гипогликемии. Учитывая результаты молекулярно-генетического обследования, отменены дапаглифлозин и инсулинотерапия, инициирована терапия глибенкламидом 1,75 мг 2 раза в сутки, проводилась коррекция дозы с учетом показателей гликемии, достигнута компенсация.

В 35 лет (с марта 2024 г.) состояние женщины ухудшилось, она неоднократно госпитализировалась в эндокринологические отделения с жалобами на тошноту, слюноотделение с последующим неоднократным самостоятельным вызыванием рвоты для облегчения самочувствия,

общую слабость, неприятный запах изо рта после приема белковой пищи, нестабильный уровень глюкозы крови, боли в ногах, жжение в ступнях, икроножных мышцах, боли в суставах. На фоне описанных жалоб масса тела пациентки в течение 2024 г. снижалась с 48 до 34 кг с последующим набором веса до 44 кг (ноябрь 2024 г.). По данным обследования в марте 2024 г.: содержание HbA1c 12,0 %, глюкозы плазмы крови натощак 13–17,9 ммоль/л, инсулина 2,2 мкЕД/мл. Консультирована психиатром, выставлен депрессивный эпизод легкой степени. У пациентки отмечены характерные особенности непринятия болезни в виде «сделки–депрессии», не отрицала, что длительное время не соблюдает рекомендации по лечению и питанию. При лабораторном обследовании: концентрация в крови С-пептида 525,48 нг/мл, креатинина 39 мкмоль/л, глюкозы натощак до 10 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 131 мл/мин/1,73 м^2, соотношение альбумин/креатинин 10 мг/ммоль, микроальбуминурия 3,9 мг/л, кетонурия. Рекомендовано продолжить терапию глибенкламидом в малых дозах с включением базального инсулина в терапию с титрацией дозы.

Ухудшение состояния в июне 2024 г. Инсулинотерапию в амбулаторных условиях не получает, так как развиваются симптомы гипогликемии. По результатам обследования: содержание глюкозы крови варьировало от 9,6 до 12 ммоль/л, фактический уровень HbA1c – 7,0 %, микроальбуминурия 64,85 мг/л, кетонурия. Проведена коррекция проводимой сахароснижающей терапии: Инсулин Тресиба 6–8 ЕД, глибенкламид 1,75 мг 2 раза в сутки. В ноябре 2024 г. выполненный в амбулаторных условиях флеш-мониторинг концентрации глюкозы на фоне приема глибенкламида 1,75 мг 2–3 раза в сутки показал, что пациентка 71 % времени находится в целевом диапазоне гликемии, 2 % времени – в состоянии гипогликемии 3–3,9 ммоль/л. Коэффициент вариации соответствовал критериям низкой вариабельности (рис. 2). Фактический уровень HbA1c 6,9 %. Однако весь ноябрь у пациентки сохранялись жалобы на тошноту, слюноотделение с последующим самостоятельным вызыванием рвоты для облегчения самочувствия, общую слабость, боли в мышцах голеней. При проведении контрастной рентгеноскопии желудка с барием выявлен гастропарез. Даны рекомендации по питанию.

Пациентка продолжает наблюдаться с диагнозом: Другие специфические типы СД, ABCC8-MODY. Целевой уровень HbA1c менее 6,5 % (фактический от 21.10.2024 г. – 6,9 %). Диабетическая микроангиопатия. Диабетическая дистальная сенсорная полинейропатия нижних конечностей (дистальная, сенсорно-моторная). Диабетическая автономная нейропатия, кардиоваскулярная форма (тахикардия покоя), гастроинтестинальная форма (гастропарез). Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек С1А1. Атеросклероз брахиоцефальных артерий: в устье внутренней

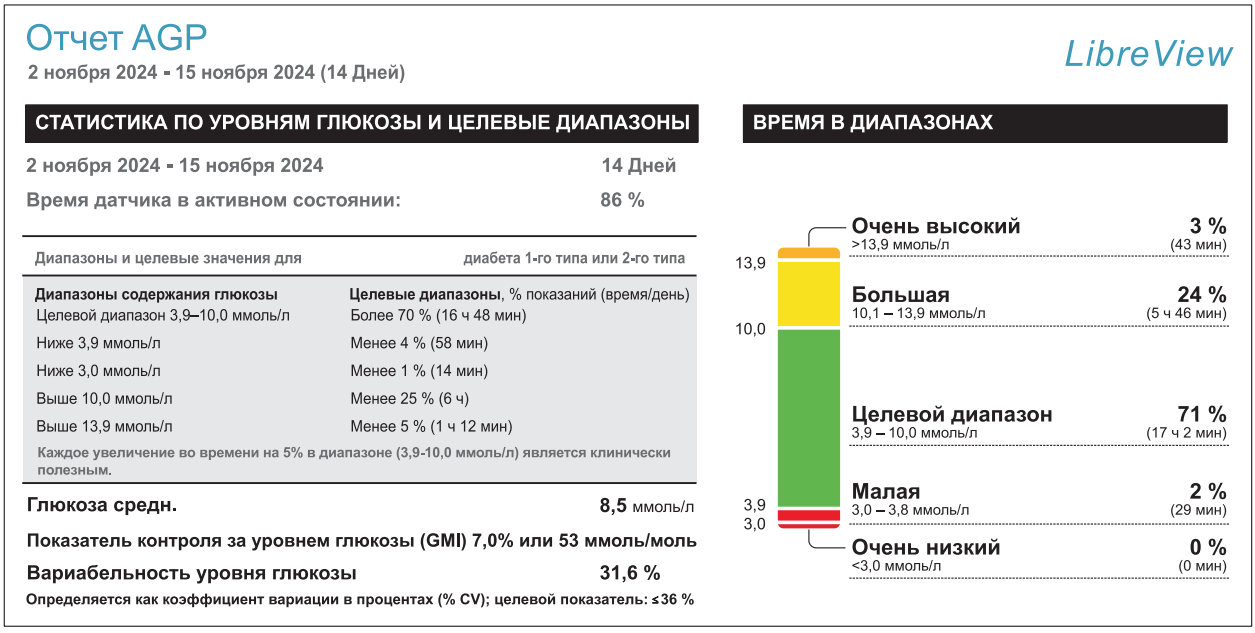


Рис 2. *Результаты флеш-мониторинга уровня глюкозы с использованием FreeStyle Libre 2*

Fig. 2. *Flash glucose monitoring results using FreeStyle Libre 2*

сонной артерии слева гипоэхогенная атеросклеротическая бляшка малой гемодинамической значимости. Хронический гастрит, ассоциированный с рефлюксом желчи (HP-статус не уточнен). Хронический запор. Дефицит массы тела (индекс массы тела 15,8 кг/м^2). Пролонгированная депрессивная реакция. Получает глибенкламид 1,75 мг 2–3 раза в сутки.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у пациентки при выявлении гипергликемии отсутствовали симптомы, характерные для наиболее распространенных типов СД: не было кетоацидоза, антител к GAD и β-клеткам островков Лангерганса (ICA), которые можно обнаружить более чем в 70 % случаев во время манифестации СД 1 типа. Уровень С-пептида при выявлении гипергликемии и в последующие годы болезни остается на нижней границе референсных значений. У пациентки не было избыточного веса в детском и юношеском возрасте, клинических проявлений инсулинорезистентности, характерных для СД 2 типа с ранним дебютом. Показанием к проведению молекулярно-генетического анализа послужило нетипичное течение СД, склонность к частым гипогликемическим состояниям на фоне проводимой инсулинотерапии при введении относительно небольших доз на втором году клинического течения заболевания и наличие СД у отца, который заболел в возрасте до 35 лет.

Ген *ABCC8* кодирует SUR1, субъединицу АТФ-чувствительных калиевых каналов β-клеток поджелудочной железы, закрытие которых необходимо для секреции глюкозостимулированного инсулина β-клетками. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к повышению уровня АТФ и уменьшению проницаемости этого канала, мембранный потенциал снижается, а поступление ионов Ca^{2+} в клетку увеличивается, приводя к увеличению секреции инсулина. Известны идентифицированные варианты гена *ABCC8* и ассоциированные с ними клинические фенотипы. В литературе описаны идентичные варианты MODY-ABBC8, которые имеют различные клинические фенотипы [8–10]. Полного объяснения гетерогенности генотип–фенотип до сих пор нет.

Хроническая гиперфункция β-клеток, переходящая в прогрессирующее истощение, может быть вероятным механизмом, объясняющим двойственность гипогликемии и СД, отмечающуюся при определенных вариантах ABCC8. Кроме того, у носителей одного и того же генетического варианта может наблюдаться фенотипическая вариативность, обусловленная фазой заболевания, пенетрантностью и влиянием модифицирующих факторов [10]. L.S. de Santana et al. описали клинический случай варианта гена *ABCC8*, ассоциированного с неонатальным СД и гиперинсулинизмом; однако у пациента не было клинических проявлений в младенчестве, что, вероятно, связано с гетерозиготным состоянием по этому гену [11]. Следует отметить, что у 34 % пациентов с ABCC8-неонатальным СД (*ABCC8*-NDM) наблюдались неврологические заболевания из-за высокой экспрессии АТФ-канала как в поджелудочной железе, так и в нервной системе, но частота неврологических осложнений у пациентов с ABCC8-NDM составляла менее 1 % [12].

Носители мутаций в гене *ABCC8*, как правило, чувствительны к препаратам сульфонилмочевины, действие которых направлено на SUR-рецепторы, функция которых нарушена при MODY12. [13]. Описано несколько клинических случаев, когда пациенты с ABCC8-MODY демонстрировали высокую чувствительность к препаратам сульфонилмочевины [14–16]. У молодого мужчины 24 лет с подтвержденным ABCC8-MODY (p.Glu1326Lys) эффективность первоначального приема глимепирида (2 мг два раза в день) была значительно выше, чем при лечении инсулином. Затем дозировка была постепенно снижена до 2 мг и в конечном итоге отменена с нормализацией уровня HbA1c, значительным снижением числа случаев гипогликемии и повышением уровня С-пептида [10].

Также опубликованы данные успешного лечения данного типа СД комбинацией препарата сульфонилмочевины и дапаглифлозина 10 мг, в результате которого у пациента достигнуты целевые значения показателей углеводного обмена [18]. В описанном нами клиническом случае дапаглифлозин был неэффективен, что, возможно, связано с несоблюдением врачебных рекомендаций по питанию, питьевому режиму и постоянному приему сахароснижающей терапии. Описан клинический случай эффективного лечения метформином в дозировке 1000 мг в сутки данного типа СД у пробанда 12 лет, которому изначально была назначена инсулинотерапия [19]. Родственники пробанда с подтвержденным ABCC8-MODY достигали нормогликемии соблюдением диеты.

Таким образом, в литературе имеются единичные описания течения ABCC8-MODY, также представлена высокая эффективность препаратов сульфонилмочевины, основанная на патогенетическом действии этих препаратов при данном типе СД. Возможность применения при MODY12 современных классов сахароснижающих препаратов, таких как ингибиторы натрий-глюкозного

котранспортера 2, мало изучена.

Заключение

Персонифицированный подход к диагностике и лечению особенно важен при выявлении «неклассического» течения СД у лиц молодого возраста. Представленный случай демонстрирует особенности клинического течения и трудности в лечении редкой формы моногенного типа СД – ABCC8-MODY у носительницы вероятно патогенного варианта NM_001287174.3: c.970G>A, p.V324M (rs1328072266) в гене *ABCC8.*

Список литературы / Reference

1. Jang K.M. Maturity-onset diabetes of the young: update and perspectives on diagnosis and treatment. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020;37(1):13–21. doi: 10.12701/yujm.2019.00409

2. Flannick J., Johansson S., Njølstad P.R. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016;12(7):394–406. doi: 10.1038/nrendo.2016.50

3. Firdous P., Nissar K., Ali S., Ganai B.A., Shabir U., Hassan T., Masoodi S.R. Genetic testing of maturity-onset diabetes of the young current status and future perspectives. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:253. doi: 10.3389/fendo.2018.00253

4. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Воевода М.И. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сиб. мед. ж. (Томск).* 2011;26(4-2):45–49.

Rymar O.D., Ovsyannikova A.K., Mustafina S.V., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Voevoda M.I. The role of MODY diabetes in the structure of diabetes mellitus incidence among young patients. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011;26(4-2):45–49. [In Russian].

5. Peixoto-Barbosa R., Reis A.F., Giuffrida F.M.A. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol. Meta. Syndr.* 2020;(12):50. doi: 10.1186/s13098-020-00557-9

6. Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Shakhtshneider E.V., Klimontov V.V., Koroleva E.A., Myakina N.E., Voevoda M.I. ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): clinical features and treatment perspective. *Diabetes Ther*. 2016;7(3):591–600. doi: 10.1007/s13300-016-0192-9

7. Reilly F., Sanchez-Lechuga B., Clinton S., Crowe G., Burke M., Ng N., Colclough K., Byrne M.M. Phenotype, genotype and glycaemic variability in people with activating mutations in the ABCC8 gene: response to appropriate therapy. *Diabet. Med.* 2020;37(5):876–884. doi: 10.1111/dme.14145

8. De Franco E., Saint-Martin C., Brusgaard K., Knight Johnson A.E., Aguilar-Bryan L., Bowman P., Arnoux J.B., Larsen A.R., Sanyoura M., Greeley S.A.W., … Flanagan S.E. Update of variants identified in the pancreatic β-cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Hum. Mutat.* 2020;41(5):884–905. doi: 10.1002/humu.23995

9. Marass M., Morieri M.L., Sanga V., Ceolotto G., Avogaro A., Fadini G. The elusive nature of ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (ABCC8-MODY). A review of the literature and case discussion. *Curr. Diab. Rep.* 2024;24(9):197–206. doi: 10.1007/s11892-024-01547-1

10. Kapoor R.R., Flanagan S.E., James C.T., McKiernan J., Thomas A.M., Harmer S. C., Shield J .P., Tinker A., Ellard S., Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia and diabetes mellitus due to dominant ABCC8/KCNJ11 mutations. *Diabetologia.* 2011;54(10):2575–2583. doi: 10.1007/s00125-011-2207-4

11. de Santana L.S., Caetano L.A., Costa-Riquetto A.D., Franco P.C., Dotto R.P., Reis A.F., Weinert L.S., Silveiro S.P., Vendramini M.F., do Prado F.A., … Teles M.G. Targeted sequencing identifies novel variants in common and rare MODY genes. *Mol. Genet. Genomic. Med*. 2019;7(12):962. doi: 10.1002/mgg3.962

12. Meng Li., Xueyao H., Linong J. Clinical and genetic characteristics of ABCC8 nonneonatal diabetes mellitus: a systematic review. *J. Diabetes Res.* 2021;2021:9479268. doi: 10.1155/2021/9479268

13. Haghverdizadeh P., Haerian M.S, Haghvirdizadeh P., Sadat Haerian B. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene*. 2014;545(2):198–204. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.040

14. Bowman P., Flanagan S.E., Edghill E.L., Damhuis A., Shepherd M.H., Paisey R., Hattersley A.T., Ellard S. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012;55(1):123–127. doi: 10.1007/s00125-011-2319-x

15. Riveline J.P., Rousseau E., Reznik Y., Fetita S., Philippe J., Dechaume A., Hartemann A., Polak M., Petit C., Charpentier G., … Vaxillaire M. Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by ABCC8 mutations. *Diabetes Care.* 2012;35(2):248–251. doi: 10.2337/dc11-1469

16. Liu X., Wang J., Li W., Zhang K., Sun X., Han F., Hui Z., Kan C. Case report: Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12) caused by ABCC8 gene mutations. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*. 2023;43:781–784. doi: 10.1007/s13410-023-01179-3

17. Wang Y., Kang C., Tong Q., Wang H., Zhang R., Qiao Q., Sang Q., Wang X., Wang J., Xu J. A case report of maturity-onset diabetes of the young (MODY12) in a Chinese Han patient with a novel *ABCC8* gene mutation. *Medicine (Baltimore).* 2022;9;101(49):e32139. doi: 10.1097/MD.0000000000032139

18. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., Климонтов В.В., Королева

Е.А., Воевода М.И. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена *ABCC8* (MODY 12): особенности клинического течения и терапии. *Сах. диабет.* 2019;22(1):88–94.

Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Shakhtshneider E.V., Klimontov V.V., Koroleva E.A., Voevoda M.I. Diabetes mellitus associated with mutation of the ABCC8 gene (MODY 12): features of the clinical course and therapy. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1):88–94. [In Russian].

19. Lin L., Quan H., Chen K., Chen D., Lin D., Fang T. ABCC8-related maturity-onset diabetes of the young (MODY12): a report of a Chinese family. *Front. Endocrinol*. 2020;11:645. doi: 10.3389/fendo.2020.00645

Сведения об авторах:

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com
Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com
Овсянникова Алла Константиновна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru
Шахтшнейдер Елена Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru
Иванощук Динара Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Рузаева Елена Дмитриевна, e-mail: eruzaeva90@gmail.com
Долинская Юлия Александровна, ORCID: 0000-0001-6459-7780, e-mail: dolin-yuliya@yandex.ru
Стоякина Виктория Александровна, ORCID: 0009-0002-0813-222x, e-mail: victorias.99@mail.ru
Радионова Ангелина Андреевна, e-mail: angelinarupp1402@gmail.com

Information about the authors:

Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com
Svetlana V. Mustafina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4716-876X, e-mail: svetlana3548@gmail.com
Alla K. Ovsyannikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru
Elena V. Shakhtshneider, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru
Dinara E. Ivanoshchuk, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Elena D. Ruzaeva, e-mail: eruzaeva90@gmail.com
Yulia A. Dolinskaya, ORCID: 0000-0001-6459-7780, e-mail: dolin-yuliya@yandex.ru
Victoria A. Stoyakina, ORCID: 0009-0002-0813-222x, e-mail: victorias.99@mail.ru
Angelina A. Radionova, e-mail: angelinarupp1402@gmail.com

Поступила в редакцию 25.06.2025
После доработки 08.09.2025
Принята к публикации 31.10.2025

Received 25.06.2025
Revision received 08.09.2025
Accepted 31.10.2025

УДК [616.832:616.391]-053.2 DOI: 10.18699/SSMJ20250629
Клинический случай / Clinical case

Фуникулярный миелоз при B_{12}-дефицитной анемии в педиатрической практике

И.Ф. Федосеева[1], А.В. Гончаренко[1], Т.В. Попонникова[1], В.А. Гончаренко[1], О.С. Пиневич[2]

[1] Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

[2] Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева
650061, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22

Резюме

Фуникулярный миелоз (подострая комбинированная дегенерация спинного мозга) – клиническое проявление дефицита витамина B_{12}, которое редко диагностируется у детей и связано с поражением задних и боковых канатиков спинного мозга. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай фуникулярного миелоза при B_{12}-дефицитной анемии у ребенка в возрасте 11 лет. Заболевание проявлялось сенситивной атаксией, нижним парапарезом, гипотонией, арефлексией и атрофией мышц нижних конечностей в сочетании с пирамидной недостаточностью. Выявленный у ребенка дефицит цианокобаламина в крови в сочетании с другими гематологическими показателями позволил диагностировать B_{12}-дефицитную анемию и определить причину развития неврологических проявлений. Развитие анемии было связано с диспепсическими расстройствами на фоне нерационального питания с низким содержанием продуктов животного происхождения и формированием прогрессирующей белково-энергетической недостаточности. Неврологические проявления носили обратимый характер и регрессировали на фоне лечения цианокобаламином. **Заключение.** Случай демонстрирует возможность развития фуникулярного миелоза как единственного клинического проявления алиментарной B_{12}-дефицитной анемии у ребенка.

Ключевые слова: фуникулярный миелоз у ребенка, B_{12}-дефицитная анемия, белково-энергетическая недостаточность, нарушение питания, цианокобаламин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Автор для переписки. Федосеева И.Ф., e-mail: irenf1@yandex.ru
Для цитирования. Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Попонникова Т.В., Гончаренко В.А., Пиневич О.С. Фуникулярный миелоз при B_{12}-дефицитной анемии в педиатрической практике. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):286–292. doi: 10.18699/SSMJ20250629

Funicular myelosis with B_{12} deficiency anemia in pediatric practice

I.F. Fedoseeva[1], A.V. Goncharenko[1], T.V. Poponnikova[1], V.A. Goncharenko[1], O.S. Pinevich[2]

[1] Kemerovo State Medical University of Minzdrav of Russia
650056, Kemerovo, Voroshilova st., 22a

[2] Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev
650061, Kemerovo, Oktyabrsky ave., 22

Abstract

Funicular myelosis (subacute combined degeneration of the spinal cord) is a clinical manifestation of vitamin B12 deficiency, which is rarely diagnosed in children and is associated with damage to the posterior and lateral funiculi of the spinal cord. A clinical case of funicular myelosis with B12 deficiency anemia in a child aged 11 years, which was manifested by sensory ataxia, lower paraparesis, hypotonia, areflexia and atrophy of the muscles of the lower extremities in combination with pyramidal insufficiency, is presented. The cyanocobalamin deficiency in the child's

blood, combined with other hematological indicators, allowed us to diagnose B12-deficiency anemia and determine the cause of the development of neurological manifestations. The development of anemia was associated with dyspeptic disorders against the background of an unhealthy diet with a low content of animal products and the formation of progressive protein-energy deficiency. Neurological manifestations were reversible and regressed during treatment with cyanocobalamin. The case demonstrates the possibility of funicular myelosis developing as the only clinical manifestation of nutritional B12 deficiency anemia in a child.

Key words: funicular myelosis in a child, B_{12}-deficiency anemia, protein-energy malnutrition, nutritional disorder, cyanocobalamin.

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

Correspondence author. Fedoseeva I.F., e-mail: irenf1@yandex.ru

Citation. Fedoseeva I.F., Goncharenko A.V., Poponnikova T.V., Goncharenko V.A., Pinevich O.S. Funicular myelosis with B_{12} deficiency anemia in pediatric practice. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):286–292. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250629

Введение

Дифференциальная диагностика неврологических расстройств, развивающихся при дефицитных состояниях, является актуальным аспектом профессиональной деятельности врачей различных специальностей. Сложность диагностики данных синдромов может быть обусловлена их клиническим разнообразием, неспецифическим характером, невысокой распространенностью и несовершенством диагностических критериев. Фуникулярный миелоз (подострая комбинированная дегенерация спинного мозга, атактическая параплегия) – характерное клиническое проявление дефицита витамина B_{12}, которое связано с поражением задних и боковых канатиков спинного мозга, может сочетаться с сенсомоторной полиневропатией и проявляется различными неврологическими симптомами, включая двигательные расстройства, нарушение чувствительности, атаксию [1, 2].

Заболеваемость B_{12}-дефицитной анемией составляет от 9 до 17 человек на 100 000 населения в год. Распространенность дефицита витамина B_{12} в общей популяции варьирует в широких пределах – от 2,5 до 20 % и зависит от возраста [3, 4]. B_{12}-дефицитная анемия развивается преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста в результате недостаточного поступления витамина B_{12} с питанием, нарушения его всасывания, транспорта и метаболизма, снижения секреции фактора Кастла, конкурентного поглощения витамина B_{12} [3, 5]. У детей данная патология диагностируется редко [6, 7]. Патогенез развития неврологических расстройств при B_{12}-дефицитной анемии связан с недостаточностью необходимого для расщепления метилмалоновой кислоты дезоксиаденозилкобаламина, приводящей к ее накоплению и нарушению метаболизма миелина [8].

Весь спектр нервно-психических нарушений при дефиците витамина B_{12} изучен недостаточно, и их дифференциальная диагностика нередко вызывает сложности в связи с отсутствием единых алгоритмов лабораторной диагностики, низкой осведомленности врачей об актуальности проблемы и возможности развития функционального дефицита витамина B_{12} [9]. Неврологические расстройства при B_{12}-дефицитной анемии у детей представлены немногочисленными наблюдениями. В раннем возрасте они могут проявляться задержкой развития или утратой ранее приобретенных навыков, атаксией, сонливостью, судорогами, у детей старшего возраста – парестезиями, нарушением глубокой чувствительности, мышечной слабостью и атрофией мышц [6].

Представляем редкий клинический случай фуникулярного миелоза, ассоциированного с B_{12}-дефицитной анемией у ребенка.

Клинический случай

Мальчик М., 11 лет, в октябре 2024 г. поступил в отделение для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата Кузбасской областной клинической больницы с жалобами на прогрессирующую слабость в ногах, невозможность самостоятельно ходить, снижение и избирательность аппетита, значительное снижение веса (3 кг в течение последних двух месяцев).

Из анамнеза заболевания известно, что летом 2024 г. ребенок находился в Таджикистане и лечился по поводу диспептического синдрома (были боли в животе, снижение веса, рвота, неустойчивый стул). Отмечались неоднократные эпизоды диареи в течение 5–7 дней, которые частично купировались на фоне амбулаторного лечения. Через месяц появилась слабость в ногах, которая прогрессировала, и спустя 5 дней ребенок перестал самостоятельно ходить. При осмо-

тре неврологом отмечено снижение мышечного тонуса в ногах, снижение силы в мышцах ног до 3 баллов, что было расценено как возможный синдром острого вялого паралича, и мальчик госпитализирован в инфекционный стационар, где были выявлены белково-энергетическая недостаточность 1-й степени и дефицит массы тела (индекс массы тела 15 кг/м^2). В общем анализе крови выявлена макроцитарная анемия средней степени тяжести. Энтеровирусная этиология заболевания исключена по результатам ПЦР фекалий, глоточной слизи, а также серологического исследования крови. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки патологических изменений не обнаружила. МСКТ головного мозга выявила незначительное расширение ликворных пространств. Проведена электронейромиография с мышц конечностей, признаков невронального, поражения передних рогов не обнаружено. При осмотре глазного дна отмечена ангиопатия сетчатки обоих глаз по смешанному типу за счет извитости артериол и венул без изменения сосудистого соотношения. Патологии со стороны ЛОР-органов не выявлено. В связи с отсутствием инфекционной патологии с целью уточнения диагноза и лечения ребенок переведен в областную больницу.

Анамнез жизни. Ребенок от третьей физиологически протекавшей беременности, третьих срочных родов. Масса тела при рождении 3600 г, длина – 53 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. Выписан из родильного дома на 5-е сутки, период новорожденности протекал без особенностей. Психомоторное и речевое развитие соответствовало возрасту. Травм, операций, гемотрансфузий, хронических заболеваний, аллергических состояний не было. Наследственный анамнез не отягощен. Ребенок из семьи, практикующей питание с ограничением пищи животного происхождения. Родители здоровы, матери 34 года, отцу 40 лет. Брат пациента 10 лет, сестры 3, 13 и 14 лет здоровы. Ребенок учится в 4-м классе средней общеобразовательной школы, с программой справляется хорошо.

При поступлении состояние средней степени тяжести за счет неврологического дефицита и астенического синдрома. Температура тела 36,5 °С, пульс 80 уд/мин, частота дыхания 20 в мин, артериальное давление 100/65 мм рт. ст., рост 130 см, вес 25 кг. Физическое развитие низкое, гармоничное. Ребенок пониженного питания, снижен тургор мягких тканей. Кожа чистая, смуглая, видимые слизистые оболочки бледные. При физикальном осмотре патологических изменений внутренних органов не выявлено. Аппетит избирательный, признаков гастральной диспепсии и кишечной дисфункции нет.

Неврологический статус. Сознание ясное, контактен, адекватен. Глазные щели, зрачки равны. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Зрачковые реакции на свет и конвергенцию живые, D=S. Лицо симметрично в покое и при выполнении мимических движений. Глотание не затруднено, фонация не нарушена. Речь дизартрична. Язык по средней линии. Диффузная мышечная гипотония, более выраженная в ногах, гипотрофия мышц голеней. Сила в сгибателях и разгибателях рук снижена до 4 баллов, в проксимальных и дистальных отделах ног – 3 балла. Сухожильные рефлексы в руках снижены, симметричны, коленные, ахилловы рефлексы не вызываются. Верхние брюшные рефлексы низкие, симметричны. Средние и нижние брюшные, кремастерные рефлексы отсутствуют. Положителен симптом Бабинского с двух сторон. Нарушено суставно-мышечное чувство в нижних конечностях. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, симметрично, пяточно-коленную пробу выполнить не может. Самостоятельно садится и сидит в кровати, с посторонней помощью может встать. В позе Ромберга неустойчив, атаксия усиливается при отсутствии зрительного контроля. Опора на ноги – кратковременная, возможна только с поддержкой с двух сторон и зрительным контролем. Функции тазовых органов не нарушены. Менингеальных, корешковых симптомов нет. Таким образом, клинически на нижнегрудном уровне имела место миелопатия, которая проявлялась нижним парапарезом и сенситивной атаксией. Дифференциальная диагностика предполагала исключение вторичного характера миелопатии, включая объемный процесс спинного мозга. Учитывая возможное наличие дефицитных состояний на фоне белково-энергетической недостаточности, снижения массы тела, макроцитарной анемии средней степени тяжести, в круг дифференциальной диагностики включен фуникулярный миелоз.

При обследовании выявлен дефицит витамина B_{12} в крови – менее 125 пг/мл (норма 187–883 пг/мл). Результаты общего клинического анализа от 04.10.2024 свидетельствовали о макроцитарной анемии: СОЭ – 2 мм/ч, количество эритроцитов – $2{,}87\times10^{12}$/л, содержание гемоглобина – 108 г/л, гематокрит – 32,5 % (норма 40,0–48,0 %), средний объем эритроцита – 113,4 (норма 80,0–100,0 фл), средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 332 г/л (норма 300,0–380,0 г/л), среднее содержание гемоглобина в эритроците – 37,6 пг (норма 27,0–31,0 пг), индекс анизоцитоза эритроцитов – 16,2 % (норма 12,0–15,5 %), коли-

чество тромбоцитов – 207×10^9/л, средний объем тромбоцита – 10,4 фл (норма 7,2–11,1 фл), индекс анизоцитоза тромбоцитов – 16,8 % (норма 9,3–16,7 %), тромбокрит – 2,16 % (норма 1,2–3,9 %), относительное количество больших тромбоцитов 29,0 % (норма 17,2–46,3 %), доля базофилов – 1 %, эозинофилов – 2 %, палочкоядерных нейтрофилов – 1 %, сегментоядерных нейтрофилов – 38 %, лимфоцитов – 52 %, моноцитов – 6 %, ретикулоцитов – 3,02 % (норма 0,5–2,5), индекс анизоцитоза тромбоцитов – 16,9 %. Эритроцитометрия: средний диаметр – 7,93 мкм (норма 6,7–7,5 мкм), средний объем – 106,8 фл (норма 80,0–99,0 фл), толщина – 2,16 мкм (норма 1,7–2,3) – макроцитоз, показатель сферичности – 3,67 (норма 2,4–4,2). Антитела к антигенам эритроцитов не выявлены.

При биохимическом исследовании уровень глюкозы в крови составил 4 ммоль/л (норма 3,3–5,55 мкмоль/л), мочевой кислоты – 279,06 мкмоль/л (норма 214,0–488,0 мкмоль/л), креатинина – 27,01 мкмоль/л (норма 27,0–62,0 мкмоль/л), мочевины – 3,6 ммоль/л (норма 2,5–6,0 мкмоль/л), билирубина общего – 15 мкмоль/л (норма 3,4–20,5 мкмоль/л), прямого – 4,6 мкмоль/л (норма до 8,6 мкмоль/л), непрямого – 10,4 мкмоль/л, лактата – 4,3 ммоль/л (норма 0,5–2,2 мкмоль/л), калия, натрия, хлора – в пределах нормы. Активность в крови АсАТ – 230 МЕ/л (норма до 35,0 МЕ/л), АлАТ – 371 Ед/л (норма до 45,0), щелочной фосфатазы – 277,3 Ед/л (норма 51,0–332,0 Ед/л), альфа-амилазы – 57 Ед/л (норма 28,0–100,0 Ед/л), креатинкиназы – 36,47 Ед/л (норма до 171,0 Ед/л), гамма-глутамилтрансферазы – 89,3 Ед/л (норма 11,0–61,0 Ед/л), антистрептолизина-О – 79 МЕ/мл (норма 0,0–150,0 МЕ/мл). Содержание общего белка – 73 г/л (норма 60,0–80,0 г/л; фракции в норме), общего холестерина – 5,12 ммоль/л (норма 2,9–5,2 ммоль/л), липопротеинов высокой плотности – 1,7 ммоль/л (норма 1,04–1,55), липопротеинов низкой плотности– 3,07 ммоль/л (норма 1,68–3,4), триглицериды – 1,4 ммоль/л (норма 0,2–1,69). Коагулограмма без патологии. Уровень железа – 21,5 мкмоль/л (норма 8,1–28,3 мкмоль/л), ферритина – 27,5 мкг/л (норма 30,0–300,0). Иммунограмма без патологических изменений. Пробы Кумбса прямая и непрямая отрицательные. Тромбоцитарный первичный гемостаз в пределах нормы. Спонтанная агрегация тромбоцитов – 0,69 ед (норма до 2,0 ед.). С-реактивный белок, антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизия, антинуклеарный фактор не обнаружены. Исследование крови методом ИФА для выявления антител к антигенам *Treponema pallidum* (суммарные антитела) исключило их наличие. Копрологическое исследование – значимых нарушений нет, скрытая кровь не выявлена, содержание в кале кальпротектина 40 мкг/г (норма до 50,0 мкг/г). ЭКГ – без патологии. Эхокардиография нарушений внутрисердечной гемодинамики не выявила. УЗИ органов брюшной полости, а также мочевыводящих путей – без патологических изменений. МРТ через 14 дней и через 1 месяц от начала клинических проявлений – патологических изменений со стороны шейного, грудного отделов позвоночника и спинного мозга не обнаружено. УЗИ сосудов брюшной полости гемодинамически значимых препятствий кровотоку не выявило. Офтальмоскопически диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, выход сосудистого пучка и ход сосудов не изменены, сосудистое соотношение 2:3. Макулярные рефлексы сохранены, на периферии сохраняется извитость отдельных венул.

На основании клинических, анамнестических и лабораторных данных у ребенка диагностирована приобретенная B_{12}-дефицитная анемия алиментарного генеза. Назначена заместительная терапия B_{12} внутримышечно 400 мкг/сут, фолиевая кислота 1 т × 3 раза/день *per os*, церетон 1 капс. (400 мг) × 2 раза/день *per os*, цитофлавин 10 мл внутривенно капельно, самеликс (5 мл/400 мг) из расчета 12 мг/кг 3,75 мл/сутки внутривенно капельно, урсосан по 250 мг × 2 раза/день *per os,* мальтофер по 100 мг × раза/день *per os,* элькар – раствор 300 мг/мл 50 мл 2 мл × 1 раз/день *per os.* На фоне лечения отмечена отчетливая положительная динамика в виде повышения двигательной активности, уменьшения выраженности пирамидной недостаточности и чувствительных расстройств.

Через две недели от начала терапии ребенок начал самостоятельно стоять и ходить у опоры. Сохранялись диффузная мышечная гипотония, более выраженная в ногах, гипотрофия мышц голеней. Сила в сгибателях и разгибателях рук повысилась до 5 баллов, в мышцах проксимальных и дистальных отделов нижних конечностей – до 4 баллов. Сухожильные рефлексы в руках оживлены, D=S, вызываются коленные и ахилловы рефлексы – низкие, D=S. Непостоянный симптом Бабинского с двух сторон. Брюшные, кремастерные рефлексы снижены. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Сохраняется снижение проприоцептивной чувствительности в ногах. Сенситивная атаксия в динамике менее выражена. Функции тазовых органов не нарушены. Регресс неврологических проявлений сопровождался частичной клинико-лабораторной ремиссией – содержание гемоглобина в крови повысилось до 128 г/л, однако сохранялись изменения эритроцитарных показателей в виде макро-

цитоза, гиперхромии. При осмотре ребенка через 1 месяц после начала лечения отмечено восстановление двигательных функций. В неврологическом статусе сохранялись проявления легкой пирамидной недостаточности с двух сторон.

Информированное согласие

При проведении исследования получено информированное добровольное согласие законных представителей ребенка (родители) на предлагаемые виды лечения, на публикацию результатов в научной медицинской литературе.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует характерный для B_{12}-дефицитной анемии симптомокомплекс поражения нервной системы, который крайне редко встречается у детей. Диссоциированный характер проводниковых расстройств чувствительности, сенситивный тип атаксии, сочетание нарушения проприоцептивной чувствительности с пирамидными симптомами свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс проводящих путей спинного мозга, а именно задних и боковых столбов, что характерно для фуникулярного миелоза [1]. Данный симптомокомплекс может сочетаться с поражением периферических нервов, которое обусловливает мышечную гипотонию, гипорефлексию и нарушение чувствительности по полиневритическому типу. Симптомы могут иметь различную степень выраженности и появляться постепенно в разной последовательности, что усложняет установление топического диагноза. В представленном случае полинейропатия не подтверждена результатами электронейромиографического исследования и наличием соответствующего типа нарушения чувствительности, однако проявлялась диффузным снижением мышечного тонуса, гипорефлексией и атрофией мышц.

Выявленный у ребенка дефицит витамина B_{12} в совокупности с другими гематологическими показателями позволил диагностировать B_{12}-дефицитную анемию и определить причину развития неврологических проявлений. Необходимо отметить, что различные симптомы поражения нервной системы у детей, такие как атаксия, парезы, нарушения чувствительности, снижение мышечного тонуса, могут развиваться без гематологических проявлений дефицита B_{12} [10] и расцениваться как симптомокомплекс миелопатии, мозжечковой или мозжечково-пирамидной недостаточности, что требует дифференциальной диагностики с обширным спектром патологии структур головного мозга заднечерепной локализации воспалительного, аутоиммунного, паранеопластического, опухолевого, токсического, сосудистого генеза, а также с дегенеративными заболеваниями нервной системы [5, 8, 11, 12]. Сочетанное поражение различных отделов нервной системы с прогрессирующим течением с утратой приобретенных навыков определяет необходимость рассмотрения в дифференциально-диагностическом аспекте лейкодистрофий, обусловленных генетическими дефектами белков, участвующих в формировании миелина и демиелинизирующих заболеваний, поздним дебютом болезней накопления с отложением в различных тканях продуктов аномального метаболизма [2, 13, 14]. Среди исключительно редких форм поражения нервной системы, вызванных дефицитом витамина B_{12}, в литературе описаны экстрапирамидные двигательные расстройства, в частности, обратимый гемихореический гиперкинез, который полностью регрессировал после приема витамина B_{12} [15]. Подобные клинические наблюдения свидетельствуют об актуальности дифференциальной диагностики с наследственными дегенеративными заболеваниями.

Факторами риска развития B_{12}-дефицитной анемии в рассмотренном клиническом случае являются особенности питания с ограничением белков животного происхождения и длительный диспептический синдром с развитием мальабсорбции с прогрессирующей белково-энергетической недостаточностью. Клиническая манифестация анемии началась с неврологических симптомов, которые имели прогрессирующее течение, доминировали в клинической картине и определяли тяжесть состояния. Поводом для исследования клинического анализа крови явилась выраженная очаговая неврологическая симптоматика. Учитывая, что дефицит витамина B_{12} редко имеет алиментарное происхождение, в ходе углубленного обследования исключены другие возможные причины анемии, такие как болезнь Крона, целиакия, паразитозы, наследственные нарушения обмена веществ и др.

В настоящее время не доказана связь тяжести клинических проявлений фуникулярного миелоза с изменениями гематологических показателей [16]. Диагностическое значение снижения уровня витамина B_{12} в сыворотке крови остается дискуссионным [17]. Более того, миелопатия у трети пациентов развивается на фоне нормального или повышенного содержания витамина B_{12} в сыворотке крови, что свидетельствует о его функциональном дефиците, затрудняет интерпретацию лабораторных данных и требует комплексного подхода к оценке гематологических показателей [18]. Установленный диапазон показателей нормального общего содержания кобаламина носит

условный характер, не учитывает возрастные, индивидуальные особенности его метаболизма и не отражает достаточное поступление витамина B_{12} в нервную систему [7]. Консолидированное экспертное мнение, принимая во внимание многочисленные спорные вопросы, касающиеся стандартизации лабораторных показателей при B_{12}-дефицитной анемии, подчеркивает необходимость совершенствования подходов к диагностике и лечению данной патологии в возрастном аспекте. При установлении диагноза распознавание клинических симптомов должно быть приоритетным, а лабораторные показатели имеют вспомогательное значение [4, 9].

Своевременность диагностики фуникулярного миелоза у детей имеет принципиальное значение с учетом тяжести данной патологии и ее обратимости на фоне адекватной терапии, что может быть обеспечено при достаточной осведомленности врачей различных специальностей о клиническом разнообразии B_{12}-дефицитного состояния.

Список литературы / References

1. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Кабанов А.А., Казаков А.Ю., Сафронова Н.Д. Витамины группы В и заболевания периферической нервной системы. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2024;124(5):75–82. doi: 10.17116/jnevro202412405175

Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Kabanov A.A., Kazakov A.Yu., Safronova N.D. B vitamins and diseases of the peripheral nervous system. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(5):75–82. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro202412405175

2. Pardo C.A. Clinical approach to myelopathy diagnosis. *Continuum (Minneap. Minn.)*. 2024;30(1):14–52. doi: 10.1212/CON.0000000000001390

3. Kostick N., Chen E., Eckert T., Sirotkin I., Baldinger E., Frontera A. Clinical presentation of subacute combined degeneration in a patient with chronic B12 deficiency. *Fed. Pract.* 2022;39(3):142–146. doi: 10.12788/fp.0228

4. Sobczyńska-Malefora A., Delvin E., McCaddon A., Ahmadi K.R., Harrington D.J. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2021;58(6):399–429. doi: 10.1080/10408363.2021.1885339

5. Kramarz C., Murphy E., Reilly M.M., Rossor A.M. Nutritional peripheral neuropathies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2023;95(1):61–72. doi: 10.1136/jnnp-2022-329849

6. Serin H.M., Arslan E.A. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin. Croat.* 2019;58(2):295–302. doi: 10.20471/acc.2019.58.02.13

7. Plattel C.H.M., Lever S., Simons C.P.M., Haitsma V. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents: a case for revised diagnostic parameters. *Food Nutr. Bull*. 2024;45(1_suppl):S23–S27. doi: 10.1177/03795721241252850

8. Zhu M., Yu C., Xu Z., Zhang H., Huang H. Subacute combined degeneration of the spinal cord with cerebellar lesions: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(21):e37605. doi: 10.1097/MD.0000000000037605

9. Plattel C.H.M. Lack of clinical evidence regarding the guidelines for vitamin B12 deficiency: an analysis from literature and recommendations from clinical practice. *Food Nutr. Bull*. 2024;45(1_suppl):S80–S85. doi: 10.1177/03795721241241552

10. Lavoie M.R., Cohen N.C., Gregory T.A., Weber P.V. Subacute combined degeneration: a case of pernicious anaemia without haematological manifestations. *BMJ Case Rep.* 2020;13(3):e234276. doi: 10.1136/bcr-2020-234276

11. Chakrabarty B., Dubey R., Gulati S., Yoganathan S., Kumar A., Kumar A. Isolated cerebellar involvement in vitamin B12 deficiency: a case report. *J. Child. Neurol*. 2014;29(11):NP161–NP163. doi: 10.1177/0883073813513498

12. Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Попонникова Т.В., Глебова И.В., Пиневич О.С., Гончаренко В.А. Паранеопластический опсоклонус-миоклонус-синдром. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2024;124(12):165-170. doi: 10.17116/jnevro2024124121165

Fedoseeva I.F., Goncharenko A.V., Poponnikova T.V., Glebova I.V., Pinevich O.S., Goncharenko V.A. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2024;124(12):165-170. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro2024124121165

13. Holroyd K.B., Berkowitz A.L. Metabolic and toxic myelopathies. *Continuum (Minneap. Minn.)*. 2024;30(1):199–223. doi: 10.1212/CON.0000000000001376

14. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Пиневич О.С. Миопатический синдром при болезни накопления гликогена IV типа на примере семейного случая. *Бюл. сиб. мед.* 2024;23(3):172–177. doi: 10.20538/1682-0363-2024-3-172-177

Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Pinevich O.S. Myopathy in glycogen storage disease type IV: case report of a family. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2024;23(3):172–177. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2024-3-172-177

15. Schroeter T., Gühne F., Schwab M., Drescher R., Axer H. Differentiation of reversible hemichorea due to vitamin B12 deficiency from huntington disease via FDG PET. *Clin. Nucl. Med.* 2022;47(9):830–831. doi: 10.1097/RLU.0000000000004313

16. Bi Z., Cao J., Shang K., Su Z., Xu S., Liu C. Correlation between anemia and clinical severity in subacute combined degeneration patients. *J. Clin. Neurosci.* 2020;80:11–15. doi: 10.1016/j.jocn.2020.08.005

17. Kocaoglu C., Akturk S. Just a vitamin? Should cobalamin (Vitamin B12) levels be checked in children with neurological disadvantages? *North. Clin. Istanb.* 2023;10(6):790–796. doi: 10.14744/nci.2022.33279

18. Cao J., Xu S., Liu C. Is serum vitamin B12 decrease a necessity for the diagnosis of subacute combined degeneration? A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(14):e19700. doi: 10.1097/MD.0000000000019700

Сведения об авторах:

Федосеева Ирина Фаисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3692, e-mail: irenf1@yandex.ru
Гончаренко Алексей Владимирович, к.м.н., ORCID: 0009-0008-8805-6784, e-mail: alexkokob@gmail.com
Попонникова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-2894-3062, e-mail: ptv@kemsma.ru
Гончаренко Владимир Алексеевич, ORCID: 0000-0003-0641-0468, e-mail: vgoncharenko94@gmail.com
Пиневич Ольга Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0009-0006-7778-2540, e-mail: olga-pinevich@mail.ru

Information about the authors:

Irina F. Fedoseeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3692-5673, e-mail: irenf1@yandex.ru
Alexey V. Goncharenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0008-8805-6784, e-mail: alexkokob@gmail.com
Tatiana V. Poponnikova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-2894-3062, e-mail: ptv@kemsma.ru
Vladimir A. Goncharenko, ORCID: 0000-0003-0641-0468, e-mail: vgoncharenko94@gmail.com
Olga S. Pinevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0006-7778-2540, e-mail: olga-pinevich@mail.ru

Поступила в редакцию 24.06.2025
После доработки 04.07.2025
Принята к публикации 28.10.2025

Received 24.06.2025
Revision received 04.07.2025
Accepted 28.10.2025

УДК 614.4 DOI: 10.18699/SSMJ20250630
Оригинальное исследование / Research article

Эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации в различные периоды развития эпидемического процесса COVID-19

В.С. Загузов[1, 2], Л.В. Лялина[1, 3], В.В. Ветров[2], Ж.Р. Молчанова[4], Г.В. Чугунова[5], А.Б. Ревенко[6], М.Б. Петухова[7], Е.Л. Калинина[8]

[1] НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

[3] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

[4] Управление Роспотребнадзора Калининградской области
236040, г. Калининград, ул. Подполковника Иванникова, 5

[5] Межрегиональное управление Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области
191025, г. Санкт-Петербург, ул. Стремянная, 19

[6] Управление Росгвардии по Псковской области
180014, г. Псков, ул. Николая Васильева, 77

[7] Управление Роспотребнадзора по Республике Коми
167610, г. Сыктывкар, ул. Орджоникидзе, 71

[8] Управление Роспотребнадзора по Псковской области
180000, г. Псков, ул. Гоголя, 21А

Резюме

Появление новых геновариантов SARS-CoV-2 приводит к необходимости мониторинга эпидемического потенциала вируса, заболеваемости COVID-19 и оценки эффективности вакцинации против этой инфекции. Цель исследования – оценка заболеваемости COVID-19 непривитых и привитых против этой инфекции в различные периоды, связанные со сменой ведущих геновариантов SARS-CoV-2. **Материал и методы**. В работе использованы данные регистрации лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 в Санкт-Петербурге, Ленинградской, Калининградской, Псковской областях и Республике Коми в 2020–2024 гг. Для оценки эффективности вакцинации в исследование включены сведения о 2 443 331 случае заболевания среди населения с различным вакцинальным статусом в 2021–2024 гг. Методы исследования: эпидемиологический анализ, ПЦР в реальном времени. Данные о молекулярно-генетических исследованиях 14 033 образцов получены из баз данных GISAID и VGARus. **Результаты.** Заболеваемость COVID-19 среди полностью привитых в разные годы в регионах была в 5–9 раз ниже, чем среди непривитых. В период циркуляции различных сублиний геновариантa Omicron наблюдалось снижение эффективности двукратной вакцинации. В 2022 г. отмечено уменьшение коэффициента эффективности на 2,1–3,5 % и увеличение шансов заражения на 1,2–3,3 %. В 2023 г. коэффициент снизился на 1,9–2,6 %, вероятность заражения увеличилась на 1,5–5,5 %. При нарушении схемы иммунизации наблюдалось повышение шансов заражения на 28,3–36,6 %, вероятность повторного случая заболевания среди полностью привитых была на 95 % меньше. При неполном курсе вакцинации установлено увеличение вероятности повторного инфицирования. В 2024 г. в условиях применения обновленных вакцин отмечено повышение эпидемиологической эффективности вакцинации. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют об эффективности двукратной схемы вакцинации против первичной и повторной заболеваемости COVID-19. В период появления

геноварианта Omicron и его сублиний установлено уменьшение эффективности полного курса иммунизации, нарушение схемы вакцинации также приводило к снижению ее эффективности.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, геновариантs SARS-CoV-2, эффективность вакцинации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Загузов В.С., e-mail: zaguzov.vs@gmail.com

Для цитирования. Загузов В.С., Лялина Л.В., Ветров В.В., Молчанова Ж.Р., Чугунова Г.В., Ревенко А.Б., Петухова М.Б., Калинина Е.Л. Эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации в различные периоды развития эпидемического процесса COVID-19. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):193–310. doi: 10.18699/SSMJ20250630

Epidemiologic evaluation of vaccination efficacy during different periods of COVID-19 epidemic

V.S. Zaguzov[1, 2], L.V. Lyalina[1, 3], V.V. Vetrov[2], Zh.R. Molchanova[4], G.V. Chugunova[5], A.B. Revenko[6], M.B. Petukhova[7], E.L. Kalinina[8]

[1] Saint-Petersburg Pasteur Institute
197101, Saint-Petersburg, Mira st., 14

[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2

[3] North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov
195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky ave., 47

[4] Department of Rospotrebnadzor of Kaliningrad Region
236040, Kaliningrad, Lieutenant Colonel Ivannikov st., 5

[5] Subregional department of Rospotrebnadzor of St. Petersburg and Leningrad Region,
191025, Saint-Petersburg, Stremyannaya st., 19

[6] Department of Rosgvardiya of Pskov Region
180014, Pskov, Nikolai Vasiliev st., 77

[7] Department of Rospotrebnadzor of Komi Republic
167610, Syktyvkar, Ordzhonikidze st., 71

[8] Department of Rospotrebnadzor of Pskov Region
180000, Pskov, Gogol st., 21A

Abstract

The emergence of new genovariants of SARS-CoV-2 leads to the need to monitor the epidemic potential of the virus, COVID-19 morbidity and to assess the effectiveness of vaccination against this infection. Aim of the study was to assess the incidence of COVID-19 in unvaccinated and vaccinated population against this infection in different periods associated with the change in the leading SARS-CoV-2 genovariants. **Material and methods.** The data of registration of laboratory-confirmed cases of COVID-19 in St. Petersburg, Leningrad, Kaliningrad, Pskov regions and the Komi Republic in 2020–2024 were used in this work. To assess the effectiveness of vaccination, data on 2 443 331 cases in the population with different vaccine status in 2021–2024 were included in the study. Research methods: epidemiologic analysis, real-time PCR, statistical methods. Data on molecular genetic studies of 14 033 samples were obtained from GISAID and VGARus databases. **Results.** The incidence of COVID-19 among the fully vaccinated in different years in the regions was 5–9 times lower compared to the unvaccinated. During the period of circulation of different sublineages of the Omicron genovariant, a decrease in the efficacy of full vaccination was observed. In 2022, a decrease in the efficacy coefficient of 2.1–3.5 % and an increase in the odds of infection of 1.2–3.3 % were observed. In 2023, the efficacy coefficient decreased by 1.9–2.6 % and the odds of infection increased by 1.5–5.5 %. With an incomplete immunization scheme, there was a 28.3–36.6 % increase in the odds of infection, with 95 % lower odds of recurrence

among those fully vaccinated. An increase in the probability of re-infection was found with an incomplete vaccination course. In 2024, an increase in the epidemiologic efficiency of vaccination was observed in the conditions of application of updated vaccines. **Conclusions.** The results of the study indicate the efficacy of a full course of vaccination against primary and recurrent COVID-19 incidence. During the emergence of genovariant Omicron and its sublines, a decrease in the effectiveness of the full course of immunization was established; violation of the vaccination scheme also led to a decrease in its effectiveness.

Key words: coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2 genovariants, vaccination effectiveness.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.
Correspondence author. Zaguzov V.S., e-mail: zaguzov.vs@gmail.com
Citation. Zaguzov V.S., Lyalina L.V., Vetrov V.V., Molchanova Zh.R., Chugunova G.V., Revenko A.B., Petukhova M.B., Kalinina E.L. Epidemiologic evaluation of vaccination efficacy during different periods of COVID-19 epidemic. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):193–310. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250630

Введение

ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, 11 марта 2020 г. В связи с этим для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения были разработаны нормативно-методические документы, регламентирующие порядок осуществления эпидемиологического надзора за новой инфекцией, профилактических и противоэпидемических мероприятий. Мониторинг заболеваемости COVID-19 и оценка эффективности мер борьбы и профилактики инфекции осуществляются в регионах Российской Федерации, в том числе на территориях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) в еженедельном режиме в соответствии с письмом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 05.06.2020 № 02/11343-2020-26 «О проведении анализа эпидситуации и оценки эффективности противоэпидемических мероприятий в регионе». В борьбу с эпидемией новой коронавирусной инфекции включились специалисты различных организаций независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности [1–3].

В ходе глобального распространения COVID-19 возбудитель приобрел способность к изменению трансмиссивности, вирулентности и возможности уклонения от иммунного ответа организма посредством множественных мутаций [4–6]. Появление новых геновариантов вируса SARS-CoV-2 вызывало рост интенсивности эпидемического процесса COVID-19, при этом более высокие темпы прироста заболеваемости наблюдались в городах и регионах с высокой плотностью населения [7, 8].

В конце 2020 г. в Российской Федерации началась вакцинация взрослого населения против COVID-19. В стране было зарегистрировано три вида вакцин против этой инфекции: векторная, субъединичная и инактивированная, которые во время клинических испытаний показали эффективность более 90 % [9–11]. В результате применения отечественных вакцин в практических условиях установлены высокие показатели коллективного иммунитета и низкая или умеренная частота возникновения побочных эффектов [12–14]. Однако мониторинг эпидемического процесса COVID-19 на основе использования молекулярно-генетических методов показал, что отмечается смена ведущего генетического варианта вируса SARS-CoV-2, которая может оказывать влияние на эффективность вакцинопрофилактики [15, 16]. В эпидемиологических и иммунологических исследованиях, охватывающих этап иммунизации населения в период циркуляции геновариантов Alpha и Delta, установлено положительное влияние вакцинации населения на показатели заболеваемости, частоту госпитализаций и летальных исходов от COVID-19 в различных возрастных и профессиональных группах, показана высокая иммуногенность используемых препаратов [17, 18]. При изучении эффективности отечественных вакцин в период циркуляции штамма Omicron отмечено снижение эффективности иммунизации до уровня менее 60 % и вируснейтрализующей активности иммунобиологических препаратов в 9 раз и более [19–22]. В других исследованиях показана возможность формирования антител для нейтрализации варианта Omicron, отсутствие статистически значимого снижения титра в первые шесть месяцев после получения полного курса иммунизации, а также сохранение высокой степени защиты от госпитализаций [23,24]. В связи с изложенным оценка эффективности вакцинации против COVID-19 остается актуальной.

Цель исследования – оценка заболеваемости

COVID-19 непривитых и привитых против этой инфекции в различные периоды, связанные со сменой ведущих геновариантов SARS-CoV-2.

Материал и методы

Анализ заболеваемости проведен на основе данных официальной регистрации случаев COVID-19 на территориях Санкт-Петербурга, Ленинградской, Калининградской, Псковской областей и Республики Коми в 2020–2024 гг. Для оценки эффективности вакцинации против новой коронавирусной инфекции в исследование включены сведения о 709 622 случаях заболевания среди полностью привитых в указанных регионах за четыре года (2021–2024 гг.), в том числе о 20 361 повторном случае, 167 115 случаях среди привитых с нарушенной схемой вакцинации, из них 25 419 повторных, и 1 566 594 случаях среди непривитых, из них 276 436 повторных. Информация о случаях заболевания и количестве привитых получена из форм федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 1035 «Общие сведения о заболевших с положительным COVID-19», № 1283 «Число заболевших COVID-19 среди вакцинированных против новой коронавирусной инфекции» и № 5 «Сведения о профилактических прививках». Данные о молекулярно-генетических исследованиях 14033 образцов получены из баз данных GISAID и VGARus.

В работе использованы методы оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости среди привитых и непривитых пациентов. Все случаи заболевания подтверждены методом ПЦР в режиме реального времени. Расчет показателей и оценка эффективности вакцинации проводились согласно временному руководству ВОЗ «Оценка эффективности вакцины против COVID-19» от 17.03.2021 (с дополнением от 22.07.2021). Для определения эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики использованы индекс эффективности (ИЭ), коэффициент эффективности (КЭ), отношение шансов (ОШ) и коэффициент снижения вероятности инфицирования (КСВИ), вычисляемые по формулам:

$$\text{ИЭ} = \frac{I_n}{I_v}, \quad \text{КЭ} = \frac{I_n - I_v}{I_n},$$

$$\text{ОШ} = \frac{Dv\ Nn}{Nv\ Dn}, \quad \text{КСВИ} = (1 - \text{ОШ}) \times 100,$$

где I_n – заболеваемость среди невакцинированных, I_v – заболеваемость среди вакцинированных, Dv – число случаев заболевания среди вакцинированных, Dn – число случаев заболевания среди не вакцинированных, Nv – число вакцинированных с отсутствием заболевания; Nn – число невакцинированных с отсутствием заболевания.

Вакцинация считалась потенциально эффективной при достижении порога по данным КЭ и КСВИ не менее 70 %. Оценку интенсивных и экстенсивных показателей проводили с помощью 95%-х доверительных интервалов (95 % ДИ) и t-критерия Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $t > 1{,}96$. Статистическая значимость различий КЭ и ОШ определялась с помощью z-критерия Фишера, различия считали значимыми при $z > 1{,}96$. Обработка и анализ данных осуществлялись с помощью программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты

Анализ заболеваемости COVID-19 в СЗФО в 2020–2024 гг. позволяет выделить пять периодов развития эпидемического процесса по годам: 2020 г. – начальный (довакцинальный), 2021 г. – период нарастания интенсивности эпидемического процесса, 2022 г. – период максимального уровня заболеваемости, 2023 г. – период снижения интенсивности эпидемического процесса, 2024 г. – период низкой заболеваемости (рис. 1). Эти закономерности являются общими для всех регионов СЗФО, включенных в исследование, и РФ в целом. Региональные особенности проявляются в различной интенсивности эпидемического процесса на всех этапах его развития. В СЗФО заболеваемость COVID-19 была выше по сравнению с РФ в целом во все периоды. В 2020 г. в трех регионах, включенных в исследование, зарегистрирована более высокая заболеваемость по сравнению с показателями округа, за исключением Ленинградской и Калининградской областей. Наибольшая интенсивность эпидемического процесса отмечалась на территории мегаполиса Санкт-Петербурга.

В 2021 г. наблюдалось статистически значимое увеличение показателей как в субъектах округа, так и в РФ. Доля взрослого населения, получившего полный курс профилактических прививок против COVID-19 в исследуемых регионах за 2021 г., составила 60,1–63,2 %. В 2022 г. заболеваемость достигла максимального уровня, показатели территорий выросли до 70,3–74,5 %, ревакцинация выполнена 21,3–26,4 % жителей. В 2023 г. охват вакцинацией достиг 76,2–81,1 %, ревакцинацией – 28,2–35,6 %, отмечается существенное уменьшение интенсивности эпидемического процесса COVID-19 ниже уровня 2020 г. в целом по округу, в большинстве субъектов и РФ в целом, различия статистически значимы ($p < 0{,}05$). В 2024 г. сохраняется тенденция к сни-

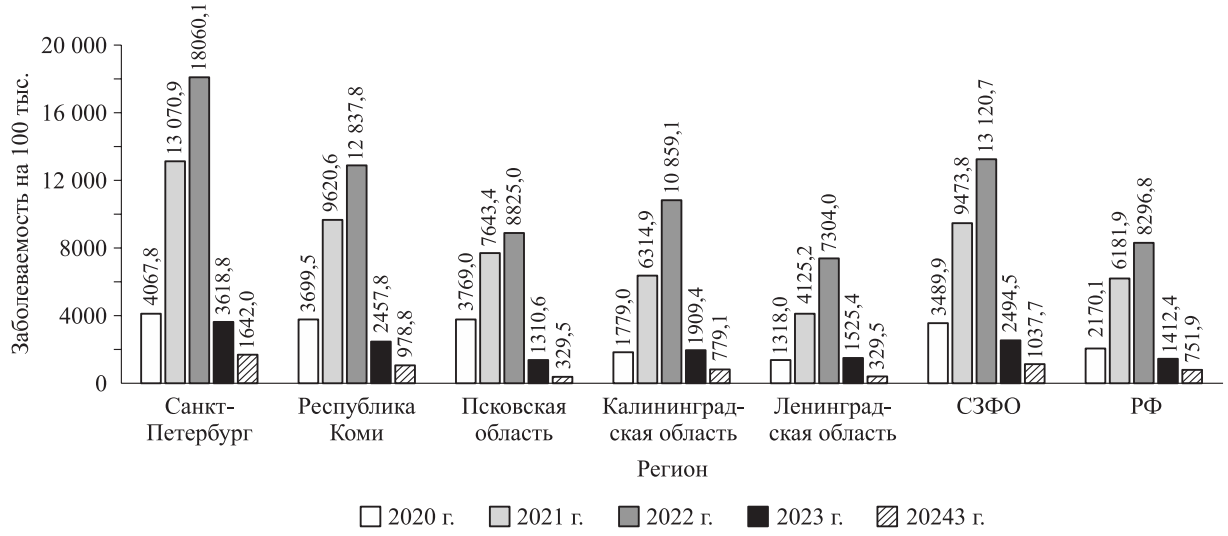


Рис 1. *Заболеваемость COVID-19 в регионах СЗФО и Российской Федерации в 2020–2024 гг.*

Fig. 1. *Incidence rate of COVID-19 in the regions of Northwestern Federal District and Russian Federation in 2020–2024*

жению интенсивности эпидемического процесса, охват вакцинацией составил 78,0–82,4 %, ревакцинацией – 31,1–37,3 %.

Для оценки эффективности вакцинопрофилактики в регионах СЗФО проведен сравнительный анализ заболеваемости полностью привитых и непривитых против COVID-19 в 2021–2024 гг. (табл. 1). В 2021 г. во всех исследуемых регионах отмечалось по два периода подъема заболеваемости в летний и осенний сезоны (3 и 4 волны). Доминирующим геновариантом являлся штамм Delta (B.1.617.2 + AY сублинии). Во время 3 и 4 волны заболеваемости вакцинопрофилактика COVID-19 при наличии полного курса иммунизации имела высокие показатели эффективности на всех территориях. Вероятность заражения полностью привитых в указанный период была на 86,7–92,2 % меньше, чем непривитых.

В 2022 г. в большинстве регионов наблюдалось по две волны заболеваемости COVID-19 (5 и 6 волны). В осенне-зимний сезон в Санкт-Петербурге и Ленинградской области отмечена 7 волна роста общей заболеваемости, однако рассмотрение динамики среди лиц с различным вакцинальным статусом показало, что в группе непривитых этот подъем наблюдался на всех исследуемых территориях (рис. 2). Во всех регионах произошла смена ведущего геновариант на Omicron, в периоды 5 и 6 волн ведущее положение занимали сублинии группы BA*. Во время 7 волны общей заболеваемости в Санкт-Петербурге и Ленинградской области наблюдалась смена доминирующей сублинии на Omicron BA.1/BA.2, новых штаммов вируса в эти периоды отмечено не было. Данные наблюдения свидетельствуют, что этот подъем был обусловлен не только сменой варианта вируса, но и сезонно действующими факторами. Во всех регионах отмечалось статистически значимое снижение показателей эффективности двукратной вакцинации. Наблюдалось уменьшение значений КЭ на 2,1–3,5 % и увеличение шансов заражения COVID-19 на 1,2–3,3 % среди полностью привитого населения.

В 2023 г. на всех исследуемых территориях было по две волны заболеваемости COVID-19 – 7 и 8 волны в Республике Коми и Псковской области, 8 и 9 волны в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. В эти периоды лидирующее положение занимали штаммы Omicron группы XBB*. Во всех регионах отмечалось дальнейшее ухудшение показателей эффективности вакцинопрофилактики: уменьшение ИЭ на 0,6–1,5, КЭ на 1,9–2,6 %, вероятность заражения в группе полностью вакцинированных увеличилась на 1,5–5,5 %.

В 2024 г. наблюдалось по два периода подъема заболеваемости COVID-19 в Республике Коми и Псковской области (9 и 10 волны) и три периода в Санкт-Петербурге и Ленинградской области (10, 11 и 12 волны). На этом этапе развития эпидемического процесса стала применяться векторная вакцина с обновленным составом на основе сублиний Omicron группы XBB*, а также рекомбинантная субъединичная вакцина на основе N-белка вируса SARS-CoV-2 [25, 26]. В течение всего года доминирующими вариантами являлись сублинии Omicron группы JN* (рис. 3).

В периоды осенних подъемов заболеваемости в популяции возбудителя отмечалось присутствие сублиний Omicron KP.2/KP.3, однако их

***Таблица 1.** Заболеваемость COVID-19 среди лиц с полным курсом вакцинации и непривитых против этой инфекции на территориях Северо-Запада России в 2021–2024 гг.*

***Table 1.** Incidence rate of COVID-19 among the fully vaccinated and unvaccinated in the territories of Northwest Russia in 2021–2024*

Показатель	2021 г.		2022 г.		2023 г.		2024 г.	
	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Санкт-Петербург								
Заболеваемость привитых	114811	4090,6 (4067,0–4114,3)	266901	8069,4 (8039,5–8099,4)	82733	2297,9 (2282,1–2313,7)	40469	1107,3 (1096,4–1118,3)
Заболеваемость непривитых	501384	35490,2 (35409,7–35570,7)	514462	55565,1 (55461,9–55668,4)	88118	13981,4 (13894–14068,8)	40681	6993,7 (6926,8–7060,6)
ИЭ	8,7		6,9		6,1		6,3	
КЭ (95 % ДИ)	88,5 % (88,4–88,6)		85,5 % (85,4–85,6)		83,6 % (83,5–83,7)		84,2 % (84–84,4)	
ОШ (95 % ДИ)	0,078 (0,077–0,079)		0,09 (0,089–0,091)		0,145 (0,143–0,146)		0,149 (0,147–0,151)	
КСВИ (95 % ДИ)	92,2 % (92,1–92,3)		91,0 % (90,9–91,1)		85,5 % (85,4–85,7)		85,1 % (84,9–85,3)	
t-критерий (p)	748,38 (<0,01)		883,35 (<0,01)		263,19 (<0,01)		173,65 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		21,87 (<0,01)		124,03 (<0,01)		3,27 (<0,01)	
Республика Коми								
Заболеваемость привитых	13517	3495,2 (3436,1–3554,2)	31271	6804,2 (6729,9–6878,5)	6952	1419,8 (1386–1453,6)	3270	651,9 (629,1–674,6)
Заболеваемость непривитых	53666	24136,6 (23955,1–24318,1)	54285	45460,6 (45172,4–45748,8)	5889	7361,3 (7176,7–7546,0)	2416	3469,7 (3331–3608,4)
ИЭ	6,9		6,7		5,2		5,3	
КЭ (95 % ДИ)	87,4 % (87,2–87,6)		85,0 % (84,8–85,2)		80,7 % (80,4–81,0)		81,2 % (80,2–82,2)	
ОШ (95 % ДИ)	0,114 (0,112–0,116)		0,149 (0,145–0,153)		0,181 (0,175–0,188)		0,183 (0,173–0,193)	
КСВИ (95 % ДИ)	87,6 % (87,4–87,8)		85,1 % (84,9–85,3)		81,9 % (81,2–82,5)		81,7 % (80,7–82,7)	
t-критерий (p)	216,31 (<0,01)		233,43 (<0,01)		63,30 (<0,01)		40,1 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		19,65 (<0,01)		36,10 (<0,01)		0,22 (>0,05)	
Псковская область								
Заболеваемость привитых	8507	2802,0 (2742,1–2861,9)	14668	4137,7 (4070,8–4204,6)	2832	737,1 (709,5–764,7)	779	196,6 (182,5–210,7)
Заболеваемость непривитых	32783	17795,3 (17617,1–17973,5)	33580	25868,8 (25625,7–26111,9)	2939	4101,8 (3953,6–4250)	751	1211,3 (1123,4–1299,2)
ИЭ	6,4		6,3		5,6		6,2	
КЭ (95 % ДИ)	86,8 % (86,5–87,1)		84,0 % (83,8–84,3)		82,0 % (81,8–82,3)		83,8 % (82,1–85,3)	
ОШ (95 % ДИ)	0,133 (0,13–0,136)		0,159 (0,157–0,161)		0,174 (0,165–0,183)		0,161 (0,145–0,178)	
КСВИ (95 % ДИ)	86,7 % (86,4–87,0)		84,1 % (86,4–87,0)		82,6 % (81,7–83,5)		83,9 % (82,2–85,5)	
t-критерий (p)	159,49 (<0,01)		152,45 (<0,01)		60,38 (<0,01)		22,81 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		8,92 (<0,01)		16,75 (<0,01)		0,90 (>0,05)	
Калининградская область								
Заболеваемость привитых	11542	2283,5 (2241,5–2325,5)	28535	4771,6 (4716,5–4826,7)	8389	1284,9 (1257–1312,7)	3786	562,1 (543,9–580,3)

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Заболеваемость непривитых	44776	16705,0 (16560,9–16849,1)	50882	31597,1 (31365,4–31828,8)	6951	7223,9 (7057–7390,8)	2767	3528,6 (3396,8–3660,4)
ИЭ	7,3		6,6		5,6		6,3	
КЭ (95 % ДИ)	88,4 % (86,2–86,7)		84,9 % (84,7–85,1)		82,3 % (82,1–82,5)		84,1 % (83,3–84,8)	
ОШ (95 % ДИ)	0,117 (0,114–0,119)		0,15 (0,149–0,152)		0,167 (0,162–0,173)		0,155 (0,147–0,161)	
КСВИ (95 % ДИ)	88,3 % (88,1–88,6)		85,0 % (84,9–85,2)		83,3 % (82,7–83,8)		84,5 % (83,9–85,3)	
t-критерий (p)	195,61 (<0,01)		172,58 (<0,01)		54,12 (<0,01)		28,96 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		20,63 (<0,01)		14,75 (<0,01)		2,04 (<0,05)	
Ленинградская область								
Заболеваемость привитых	14052	1442,6 (1418,5–1466,8)	38486	3341,1 (3307,7–3374,6)	12355	983,5 (965,9–1001,1)	4486	350,4 (339,9–360,8)
Заболеваемость непривитых	54884	10555,5 (10470,3–10640,7)	74300	21418,9 (21279,6–21558,2)	13730	5683,8 (5589,6–5778,0)	5086	2311,3 (2247,3–2375,4)
ИЭ	7,3		6,4		5,8		6,5	
КЭ (95 % ДИ)	86,3 % (86,1–86,6)		84,2 % (84,0–84,4)		82,2 % (82,0–82,4)		84,8 % (84,2–85,4)	
ОШ (95 % ДИ)	0,124 (0,122–0,126)		0,137 (0,135–0,138)		0,165 (0,161–0,169)		0,149 (0,143–0,155)	
КСВИ (95 % ДИ)	87,6 % (87,4–87,8)		86,3 % (86,2–86,5)		83,5 % (83,1–83,9)		85,1 % (84,5–85,7)	
t-критерий (p)	205,75 (<0,01)		249,48 (<0,01)		98,08 (<0,01)		60,42 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		3,37 (<0,01)		17,18 (<0,01)		4,28 (<0,01)	

доля в структуре всех геновариантов не превышала 12 %. Это позволяет сделать вывод, что 10 волна в Республике Коми и Псковской области, а также 11 и 12 волны в Санкт-Петербурге и Ленинградской области были вызваны в большей степени сезонными факторами. Заболеваемость COVID-19 имела тенденцию к снижению во всех исследуемых группах. На большинстве территорий округа наблюдалось увеличение эффективности полной вакцинации по всем рассматриваемым критериям, что говорит о положительном влиянии применения новых средств вакцинопрофилактики.

Интенсивность эпидемического процесса среди лиц с нарушенной схемой вакцинации была в 2–3,5 раза выше, чем среди правильно привитых (табл. 2). Значения КЭ и КСВИ для однократной вакцинации были на 28,3–36,6 % меньше по сравнению с привитыми по двукратной схеме во все периоды развития эпидемического процесса. В периоды пятой и шестой волны среди лиц с неполным курсом вакцинации наблюдалось 2–4 раза более интенсивное снижение показателей эффективности во всех исследуемых регионах. В периоды подъемов заболеваемости 2023 г. вместе со сменой ведущей циркулирующей сублинии также отмечалось существенное уменьшение показателей эффективности однократной вакцинации против COVID-19: ИЭ – до уровня ниже 2,0; КЭ и КСВИ – ниже 50 % (ОШ > 0,5). В 2024 г., несмотря на применение новых средств вакцинопрофилактики, показатели не претерпели статистически значимых изменений по сравнению с 2023 г., что свидетельствует о недостаточной эффективности однократной иммунизации.

В целях дополнительной оценки эффективности вакцинопрофилактики COVID-19 в регионах СЗФО проведен сравнительный анализ повторной заболеваемости привитых и непривитых против COVID-19 в 2021–2024 гг. Среди полностью привитого населения она была значительно ниже по сравнению с однократно привитыми и непривитыми (рис. 4). В 2021 г. значение ИЭ варьировало в пределах 33,1–37,8; в 2022 г. – 46,8–52,8. В 2023–2024 гг. ИЭ составил более 50. КЭ полной иммунизации и снижение вероятности повторного заражения достигли более 95 % на всех этапах развития эпидемического процесса. Наибольшие значения коэффициентов отмечались на территории Санкт-Петербурга и варьировали в пределе 97,2 (95 % ДИ 97,1–97,3) – 98,5 (95 % ДИ 98,3–98,7) %. При изучении эффективности од-

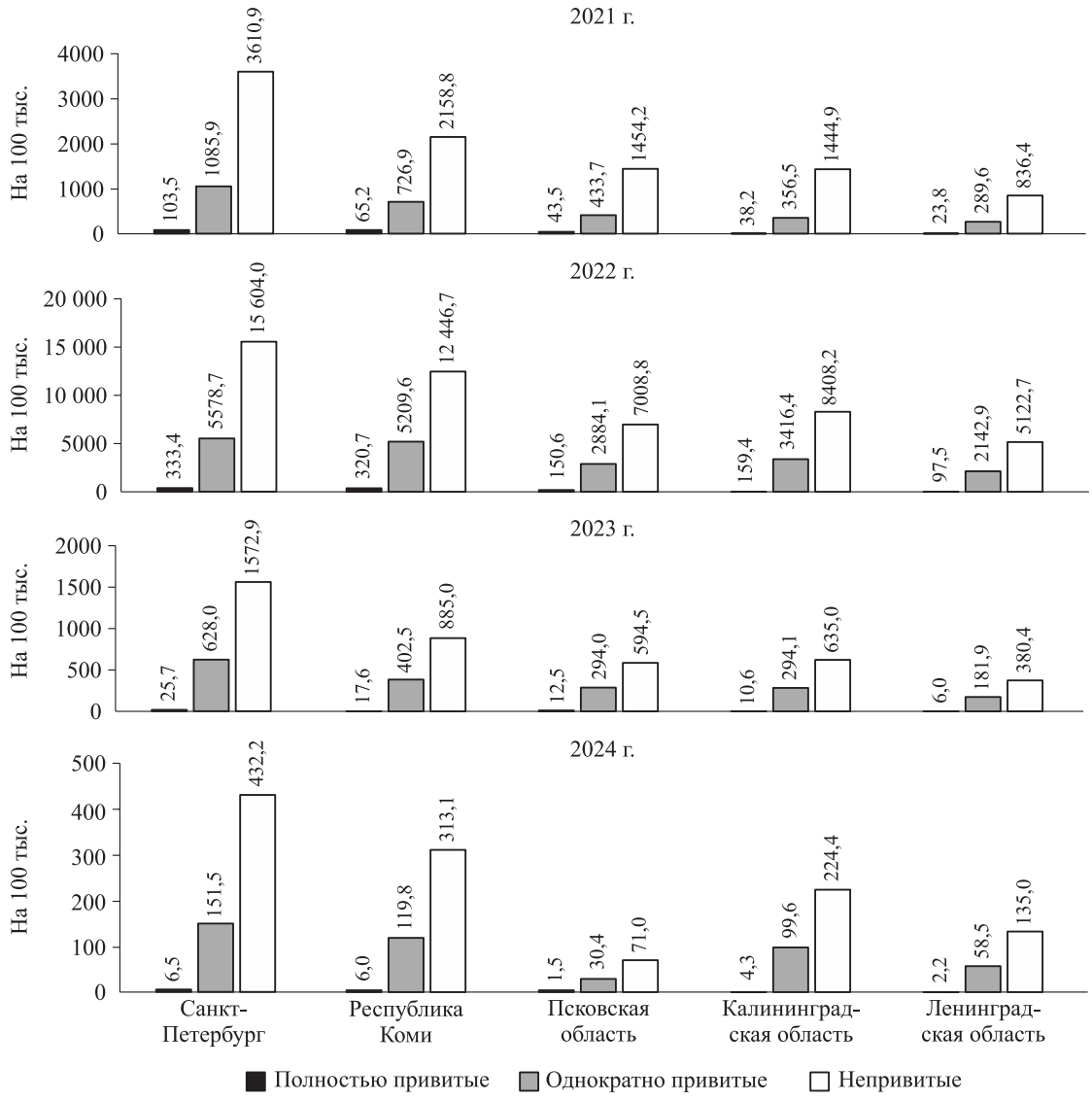


***Рис 4.** Повторная заболеваемость COVID-19 среди населения с различным вакцинальным статусом, на территориях СЗФО в 2021–2024 гг.*

***Fig. 4.** Recurrent incidence of COVID-19 among the population with different vaccination status in regions of NWFD in 2021–2024*

нократной иммунизации против повторной заболеваемости наблюдались более низкие значения показателей, а также более изменчивый характер их динамики. В 2021 г. частота повторных случаев среди однократно привитого населения была в 3–4 раза меньше по сравнению с непривитыми. Значения КЭ варьировали в пределе 66,3 (95 % ДИ 60,3–71,4) – 75,3 (95 % ДИ 71,1–78,9) %. Вероятность повторного заболевания при однократной вакцинации была ниже на 65,6 (95 % ДИ 60,8 – 69,7) – 75,6 (95 % ДИ 71,4 – 79,1) % по сравнению с непривитыми.

В 2022 г. наблюдалось статистически значимое снижение показателей эффективности неполного курса иммунизации против повторных случаев заболевания. ИЭ уменьшился до 2,4–2,8, КЭ и КСВИ в большинстве регионов округа – до уровня ниже 60 %. В 2023–2024 гг. в регионах отмечалось снижение частоты повторных случаев COVID-19 во всех исследуемых группах. На этапах циркуляции более поздних сублиний геновариантa Omicron (XBB*/JN*) показатели эффективности однократной вакцинации не претерпели статистически значимых изменений. В 2023–2024 гг. значения ИЭ неполного курса иммунизации против повторных случаев заболевания

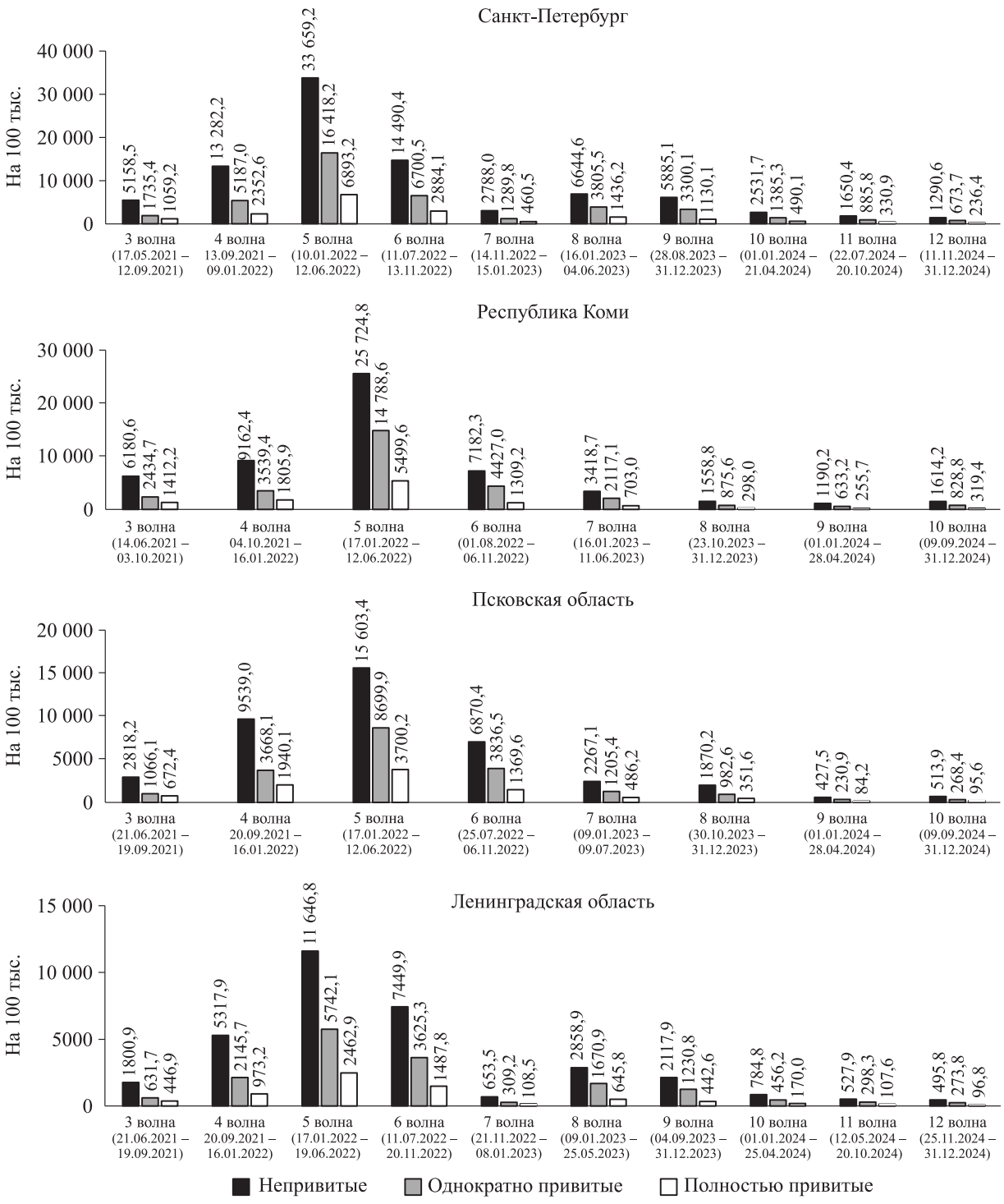


Рис 2. *Заболеваемость COVID-19 среди населения с различным вакцинальным статусом на территориях СЗФО в различные периоды развития эпидемического процесса COVID-19 в регионах СЗФО и Российской Федерации в 2020–2024 гг.*

Fig. 2. *Incidence rate of COVID-19 among the population with different vaccination status in NWFD territories at different periods of the epidemic*

колебались в пределе 2,3–2,9, КЭ составил 51,2 (95 % ДИ 32,5–64,4) – 64,9 (95 % ДИ 60,5–68,9) %. Вероятность возникновения повторного случая среди неполностью привитого населения была на 55,6 (95 % ДИ 39,4 – 67,5) – 64,7 (95 % ДИ 60,3 – 68,7) % меньше, чем среди непривитого.

Для эпидемиологической оценки длительности поствакцинального иммунитета против

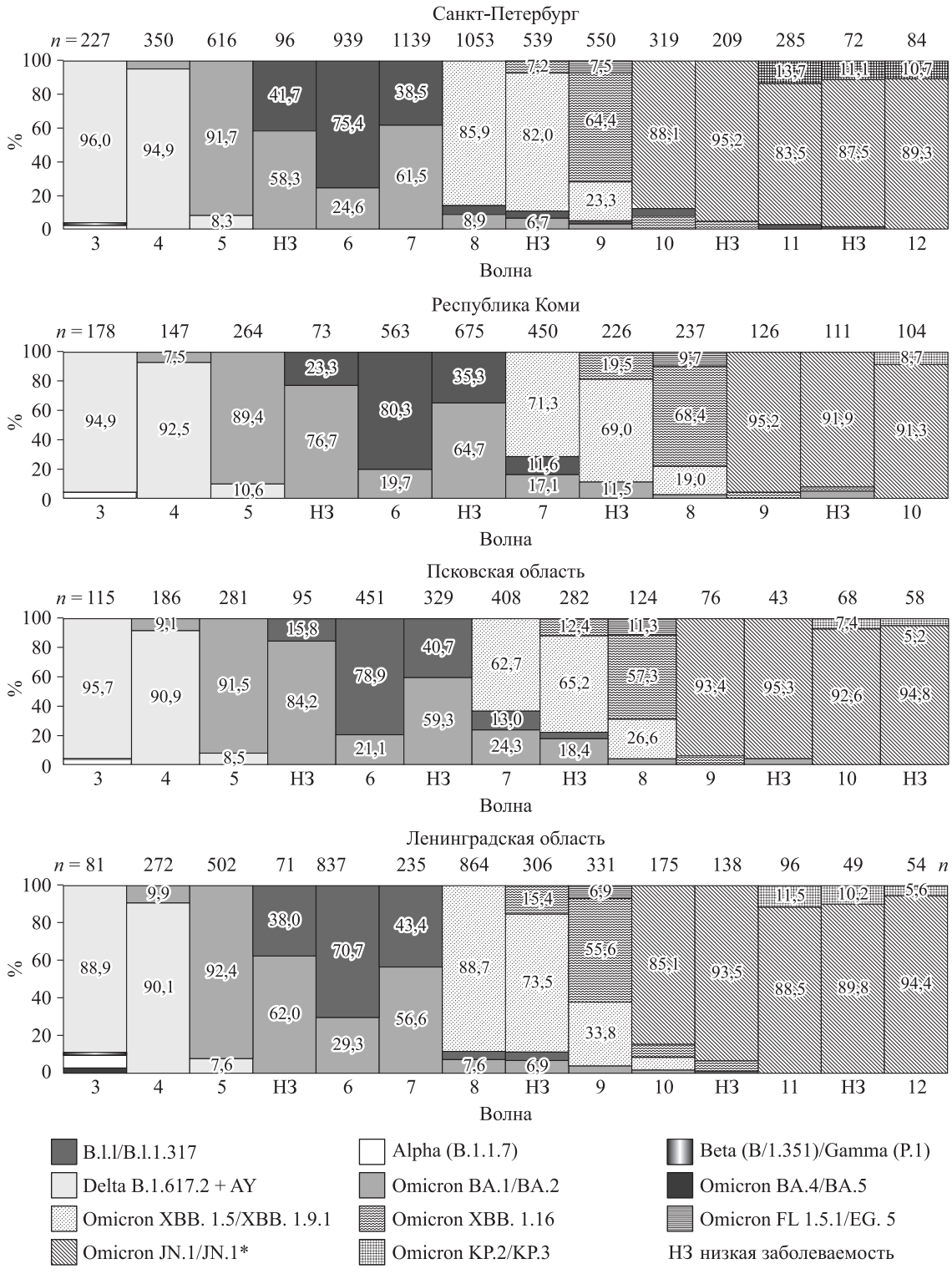


***Рис 3.** Структура циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 в регионах СЗФО в различные периоды развития эпидемического процесса*

***Fig. 3.** Structure of circulating genovariants of SARS-CoV-2 in the regions of the NWFD at different periods of the epidemic*

COVID-19 в зависимости от циркулирующих геновариантов возбудителя выполнен анализ сроков возникновения случаев инфекции после получения векторной вакцины среди заболевших привитых на территории Ленинградской области в 2021–2024 гг. В 2021 г. в группе двукратно привитых на этапе циркуляции геновариант Delta доля заболевших, получивших полный курс им-

Таблица 2. *Заболеваемость COVID-19 среди населения с нарушенной схемой вакцинации в регионах СЗФО в 2021–2024 гг.*

Table 2. *Incidence rate of COVID-19 among the population with violated immunization scheme in Northwestern Federal District regions in 2021–2024*

Показатель	2021 г.		2022 г.		2023 г.		2024 г.	
	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)	Всего	На 100 тыс. (95 % ДИ)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Санкт-Петербург								
Заболеваемость	29323	13190,8 (13047,3–13334,3)	51519	25790,6 (25594,8–25986,3)	15316	7468,2 (7352,1–7584,3)	6665	3343,6 (3263,1–3424,2)
ИЭ	2.7		2.2		1.9		2,1	
КЭ (95 % ДИ)	62,8 % (62,4–63,2)		53,6 % (53,2–53,9)		46,6 % (45,7–47,5)		52,2 % (51–53,4)	
ОШ (95 % ДИ)	0,276 (0,273–0,28)		0,378 (0,375–0,381)		0,497 (0,488–0,506)		0,46 (0,448–0,472)	
КСВИ (95 % ДИ)	72,4 % (72,0–72,7)		62,2 % (61,9–62,5)		50,3 % (49,4–51,2)		54,0 % (52,8–55,2)	
t-критерий (p)	270,99 (<0,01)		269,04 (<0,01)		89,65 (<0,01)		69,74 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		37,37 (<0,01)		54,29 (<0,01)		4,69 (<0,01)	
Республика Коми								
Заболеваемость	1826	9154,3 (8745,9–9562,6)	14314	25209,6 (24845,1–25574)	2541	4174,1 (4011,9–4336,2)	1085	1831,4 (1721,2–1941,6)
ИЭ	2,6		1,8		1,8		1,9	
КЭ (95 % ДИ)	62,1 % (60,4–63,7)		44,5 % (43,7–45,4)		43,3 % (40,7–45,8)		47,2 % (43,3–50,8)	
ОШ (95 % ДИ)	0,317 (0,302–0,333)		0,404 (0,391–0,418)		0,548 (0,523–0,575)		0,519 (0,483–0,558)	
КСВИ (95 % ДИ)	68,3 % (66,7–69,8)		59,6 % (58,2–60,9)		45,2 % (42,5–47,7)		48,1 % (44,2–51,7)	
t-критерий (p)	67,14 (<0,01)		83,24 (<0,01)		25,90 (<0,01)		18,5 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		8,84 (<0,01)		11,26 (<0,01)		1,23 (>0,05)	
Псковская область								
Заболеваемость	1092	6766,2 (6370,8–7161,6)	6815	14336,2 (14014,7–14657,7)	2107	2301,7 (2169,8–2433,6)	316	640,6 (568,8–712,5)
ИЭ	2,6		1,8		1,8		1,9	
КЭ (95 % ДИ)	62 % (59,7–64,1)		44,6 % (43,2–45,9)		43,9 % (40,7–46,9)		47,1 % (39,7–53,6)	
ОШ (95 % ДИ)	0,335 (0,315–0,357)		0,48 (0,46–0,5)		0,551 (0,514–0,59)		0,526 (0,461–0,6)	
КСВИ (95 % ДИ)	66,5 % (64,3–68,5)		52,0 % (50,0–54,0)		44,9 % (41,0–48,6)		47,4 % (40–53,9)	
t-критерий (p)	50,86 (<0,01)		60,02 (<0,01)		24,47 (<0,01)		10,06 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		7,77 (<0,01)		6,79 (<0,01)		0,43 (>0,05)	
Калининградская область								
Заболеваемость	2268	5570,3 (5343–5797,6)	10809	17969,8 (17656,7–18282,9)	2158	4179,5 (4049,0–4310,1)	971	1896,3 (1775,7–2016,8)
ИЭ	3,0		1,8		1,7		1,9	
КЭ (95 % ДИ)	66,7 % (65,3–68)		43,1 % (42,1–44,2)		42,1 % (39,4–44,8)		46,3 % (42,2–50,0)	
ОШ (95 % ДИ)	0,294 (0,282–0,307)		0,474 (0,463–0,485)		0,56 (0,533–0,589)		0,528 (0,491–0,569)	
КСВИ (95 % ДИ)	70,6 % (70,3–71,8)		52,6 % (51,5–53,7)		44,0 % (41,1–46,7)		47,2 % (43,1–50,9)	

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
t-критерий (p)	112,13 (<0,01)		79,86 (<0,01)		27,34 (<0,01)		13,26 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		32,47 (<0,01)		7,96 (<0,01)		0,54 (>0,05)	
Ленинградская область								
Заболеваемость	3755	4439,3 (4297,6–4580,9)	11323	10268,2 (10085,4–10451,1)	2136	3159,9 (3025,3–3294,5)	776	1193,6 (1108,4–1278,8)
ИЭ	2,4		2,1		1,8		1,9	
КЭ (95 % ДИ)	57,9 % (56,6–59,3)		52,1 % (51,6–52,5)		44,4 % (41,9–46,8)		48,4 % (44,3–52,1)	
ОШ (95 % ДИ)	0,394 (0,381–0,407)		0,42 (0,411–0,429)		0,541 (0,517–0,567)		0,511 (0,473–0,551)	
КСВИ (95 % ДИ)	60,6 % (60,3–61,9)		58,0 % (57,1–58,9)		45,9 % (43,3–48,3)		48,9 % (44,9–52,7)	
t-критерий (p)	205,75 (<0,01)		94,69 (<0,01)		30,73 (<0,01)		20,97 (<0,01)	
z-критерий (p)	–		4,01 (<0,01)		9,12 (<0,01)		1,29 (>0,05)	

мунизации в срок до 1 месяца до возникновения случая, составила 9,2 % (95 % ДИ 8,72–9,72); 1–3 месяца – 29,7 % (95 % ДИ 28,94–30,52); 4–6 месяцев – 49,6 % (95 % ДИ 48,68–50,42); 7–9 месяцев – 10,4 % (95 % ДИ 9,88–10,94); более 10 месяцев – 1,1 % (95 % ДИ 0,91–1,28). Среди однократно привитых на этом этапе развития эпидемического процесса наблюдались более ранние сроки заболевания после получения одной дозы профилактических прививок. Распределение всех случаев осуществилось следующим образом: до 1 месяца – 12,5 % (95 % ДИ 11,4–13,62); 1-3 месяца – 34,9 % (95 % ДИ 33,33–36,53); 4–6 месяцев – 46,4 % (95 % ДИ 44,76–48,1); 7–9 месяцев – 5,6 % (95 % ДИ 4,85–6,4); более 10 месяцев – 0,5 % (95 % ДИ 0,27–0,74).

В 2022 г. на этапе циркуляции сублиний Omicron группы BA в группе полностью привитых отмечено снижение доли случаев со сроками в 5 месяцев на 5,0 % (t = 14,24; p < 0,01), в 6 месяцев на 14,7 % (t = 39,10; p < 0,01) и в 7 месяцев – на 4,5 % (t = 19,60; p < 0,01). Основную долю на этом этапе развития эпидемического процесса в указанной группе занимали случаи, возникшие в срок 4 месяцев после получения второй дозы вакцинации, удельный вес которых увеличился на 12,9 % по сравнению с предыдущим годом (t = 39,90; p < 0,01). Среди неполностью привитых отмечалась аналогичная тенденция развития динамики показателей, однако по сравнению с полностью привитыми в этой группе отмечены случаи статистически значимого снижения удельного веса лиц с более ранними сроками заболевания. Основную долю на этом этапе развития эпидемического процесса в указанной группе занимали случаи, возникшие в срок 2 месяцев, удельный вес которых увеличился на 19,7 %, по сравнению с предыдущим годом (t = 29,85; p < 0,01).

В 2023 г. на этапе циркуляции сублиний Omicron группы XBB в группе двукратно привитых наблюдалось снижение доли случаев со сроком в 4 месяца на 4,9 % (t = 11,54; p < 0,01), однако в 2023 г. в указанной группе отмечался статистически значимый рост доли заболевших через 5 месяцев на 4,1 % (t = 12,63; p < 0,01). Основную долю занимали случаи, возникшие в срок 3 месяцев после получения второй дозы вакцинации, удельный вес которых увеличился на 6,7 % по сравнению с предыдущим годом (t = 16,05; p < 0,01). В группе лиц с нарушенной схемой вакцинации основную долю занимали случаи, возникшие через 2 месяца, их удельный вес увеличился на 2,9 % по сравнению с предыдущим годом (t = 2,06; p < 0,05).

В 2024 г. на этапе циркуляции сублиний Omicron группы JN и применения российской векторной вакцины с обновленным составом в обеих исследуемых группах наблюдалось увеличение длительности сроков заболевания после получения соответствующей схемы вакцинации. Среди населения, получившего законченный курс векторной вакцины против этой инфекции, отмечалось уменьшение доли случаев, возникших через 3 месяца, на 6,5 % (t = 9,61; p < 0,01). Основную долю занимали случаи, возникшие в срок 4 месяцев после получения второй дозы вакцинации, их удельный вес увеличился на 7,0 % по сравнению с предыдущим годом (t = 16,05; p < 0,01). В группе лиц с нарушенной схемой вакцинации наибольшую часть составляли случаи,

возникшие через 3 месяца, удельный вес которых увеличился на 8,3 % по сравнению 2023 г. (t = 4,53; p < 0,01). В этой группе также был отмечен рост доли заболевших через 4 месяца на 5,2 % (t = 3,22; p < 0,01) и через 5 месяцев на 4,2 % (t = 2,98; p < 0,01).

Обсуждение

Результаты сравнительного анализа заболеваемости привитых и непривитых против COVID-19 в 2021–2023 гг. в целом свидетельствуют об эффективности двукратной схемы вакцинации на этапах низкой и высокой заболеваемости. Отмечается негативное влияние появления в циркуляции геновариантa Omicron и его более поздних сублиний на эффективность полного курса. Нарушение схемы вакцинации приводило к более выраженному снижению эффективности иммунизации. Аналогичные результаты представлены в более ранних научных публикациях, однако эти исследования демонстрировали более высокую степень снижения эффективности используемых вакцин [17, 18, 22]. Применение обновленных средств вакцинопрофилактики оказало положительное влияние на эффективность полного курса иммунизации по всем рассматриваемым критериям.

При рассмотрении динамики развития эпидемического процесса COVID-19 отмечается наличие подъемов общей заболеваемости, которые не сопровождались появлением новых геновариантов вируса SARS-CoV-2, что говорит о существенном влиянии сезонно действующих факторов на распространение этой инфекции. Наличие сезонных подъемов заболеваемости этой инфекцией также отмечается в ранее опубликованных исследованиях [27,28]

Результаты сравнительного анализа повторной заболеваемости привитых и непривитых против COVID-19 за 2021–2024 г. свидетельствуют о стабильной эффективности полного курса иммунизации против повторной заболеваемости на всех этапах развития эпидемического процесса этой инфекции по всем рассматриваемым критериям, в то время как нарушение схемы вакцинации приводило к снижению показателей защиты от повторных случаев с течением времени, что согласуется с данными эпидемиологических исследований о влиянии вакцинопрофилактики COVID-19 на заболеваемость [29].

Результаты эпидемиологического изучения распределения пациентов с COVID-19 по времени заболевания среди привитых после получения различного количества доз векторной вакцины на примере Ленинградской области показали уменьшение сроков длительности иммунитета против этой инфекции в периоды смены сублиний геновариантa Omicron на варианты групп BA и XBB. Аналогичные результаты получены в иммунологических исследованиях [19, 23, 30], в которых показано более быстрое снижение вируснейтрализующей активности сывороток в отношении варианта Omicron. Применение новых средств вакцинопрофилактики и обновление состава старых вакцин привело к увеличению длительности периода от иммунизации до заболевания, однако нарушение схемы иммунизации оказывало существенное негативное влияние, сопровождаясь уменьшением этого периода на 1–2 месяца.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют об эффективности двукратной схемы вакцинации против первичной и повторной заболеваемости. Установлено негативное влияние появления в циркуляции геновариантa Omicron и его сублиний на эффективность полного курса, нарушения схемы вакцинации на эффективность иммунизации. Применение обновленных средств вакцинопрофилактики способствовало увеличению эффективности иммунизации по рассматриваемым критериям во всех регионах.

Список литературы

1. Горенчук А.Н., Жоголев С.Д., Кузин А.А. Куликов П.В., Жоголев К.Д., Устинов А.Е. Анализ заболеваемости COVID-19 в организованных воинских коллективах разного типа. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2022;24(2):289–297. doi: 10.17816/brmma106464

2. Молчанова Ж.Р., Бабура Е.А., Загузов В.С., Лялина Л.В. Эпидемия COVID-19 в Калининградс кой области: заболеваемость, меры борьбы и профилактики. *Здоровье населения и среда обитания.* 2023;31(3):52–63. doi:10.35627/2219-5238/2023-31-3-52-63

3. Редкоус В.М. К вопросу об определении административно-правового режима обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в связи с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Вестник Пермского института ФСИН России.* 2020;37(2):90–94.

4. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Углева С.В., Семененко Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В., Пшеничная Н.Ю., Ежлова Е.Б., ... Шпак И.М. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. *Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2022;99(4):381–396. doi: 10.36233/0372-9311-295

5. Gushchin V. A., Pochtoviy A.A., Kustova

D.D., Ogarkova D.A., Tarnovetskii I.Y., Belyaeva E.D., Divisenko E.V., Vasilchenko L.A., Shidlovkaya E.V., Kuznetsova N.A., … Gintsburg A.L. Dynamics of SARS-CoV-2 major genetic lineages in Moscow in the context of vaccine prophylaxis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):14670. doi: 10.3390/ijms232314670

6. Кузин А.А., Ланцов Е.В., Юманов А.П., Кучеров А.С., Артебякин С.В., Жарков Д.А., Куликов П.В., Волынков И.О., Пищугин Д.Ю. Взгляд военных эпидемиологов на проблему борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Эпидемиол. и вакцинопрофилакт.* 2021;20(3):53–59. doi:10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59

7. Беляков Н.А., Боева Е.В., Симакина О.Е. Светличная Ю.С., Огурцова С.В., Серебрякова С.Л., Эсауленко Е.В., Загдын З.М., Язенок А.В., Лиознов Д.А., Стома И.О. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2022;14(1):7–24. doi:10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24

8. Карпова Л.С., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Даниленко Д.М.. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.). *Эпидемиол. и вакцинопрофилакт.* 2022;21(2):4–16 doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16

9. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., … Borisevich S.V. Safety and efficacy of a rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

10. Рыжиков А.Б., Рыжиков Е.А., Богрянцева М.П., Усова С.В., Даниленко Е.Д., Нечаева Е.А., Пьянков О.В., Пьянкова О.Г., Гудымо А.С., Боднев С.А., … Максютов Р.А. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «Эпиваккорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекц. и иммунитет.* 2021;11(2):283–296. doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699

11. Gordeychuk I.V., Kozlovskaya L.I., Siniugina A.A., Yagovkina N.V., Kuzubov V.I., Zakharov K.A., Volok V.P., Dodina M.S., Gmyl L.V., Korotina N.A … Ishmukhamedov A.A. Safety and immunogenicity of inactivated whole virion COVID-19 vaccine CoviVac in clinical trials in 18–60 and 60+ age cohorts. *Viruses.* 2023;15(9):1828. doi: 10.3390/v15091828

12. Азаров И.И., Овчинников Д.В., Кузин А.А., Ланцов Е.В., Буланьков Ю.И., Артебякин С.В., Жарков Д.А., Куликов П.В. Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2022;24(2):267–276. doi: 10.17816/brmma106245

13. Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А., Куликов П.В., Жоголев К.Д., Апчел В.Я., Сергеев Т.С., Ланцов Е.В., Артебякин С.В., Жарков Д.А. Оценка иммуногенности и реактогенности вакцины «Спутник V» при ее применении у военнослужащих. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2021;23(4):147–152. doi: 10.17816/brmma80760

14. Драпкина О. М., Бернс С. А., Горшков А. Ю., Рыжакова Л.Н., Жданова О.В., Чащин М.Г., Литинская О.А. Реактогенность различных схем вакцинации против COVID-19. *Кардиоваскуляр. терапия и профилакт..* 2022;21(12):33–40. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3476

15. Gladkikh A.S., Dedkov V.G., Sharova A.A., Klyuchnikova E.O, Sbarzaglia V., Kanaeva O.I., Arbuzova T.V., Tsyganova N.A., Popova A.Y., Ramsay E., Totolian A.A. Epidemiological features of COVID-19 in Northwest Russia in 2021. *Viruses.* 2022;14(5):931. doi: 10.3390/v14050931

16. Gladkikh A.S, Dedkov V.G., Sharova A.A., Klyuchnikova E.O., Sbarzaglia V., Arbuzova T.V., Forghani M., Ramsay E., Dolgova A.S., Shabalina A.V., Tsyganova N.A., Totolian A.A. Uninvited guest: arrival and dissemination of omicron lineage SARS-CoV-2 in St. Petersburg, Russia. *Microorganisms.* 2022;10(8):1676. doi: 10.3390/microorganisms10081676

17. Дарьина М. Г., Любимова А. В., Светличная Ю. С., Захватова А.С., Язенок А.В., Харит С.М., Асланов Б.И. Оценка эффективности иммунизации населения Санкт-Петербурга против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Эпидемиол. и вакцинопрофилакт.* 2022;21(5):21–28. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-21-28

18. Мурзина А.А., Зубков А.В., Свитич О.А., Каира А.Н. Иммунологическая эффективность вакцинации против COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений различного профиля: психиатрического стационара и областной больницы. *Эпидемиол. и вакцинопрофилакт.* 2023;22(6):90–98. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-6-90-98

19. Gushchin V.A., Dolzhikova I.V., Shchetinin A.M., Odintsova A.S., Siniavin A.E., Nikiforova M.A., Pochtovyi A.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Burgasova O.A. … Gintsburg A.L. Neutralizing activity of sera from Sputnik V-vaccinated people against variants of concern (VOC: B. 1.1. 7, B. 1.351, P. 1, B. 1.617. 2, B. 1.617. 3) and Moscow endemic SARS-CoV-2 variants. *Vaccines (Basel).* 2021;9(7):779. doi: 10.3390/vaccines9070779

20. Dolzhikova I.V., Gushchin V.A., Shcheblyakov D.V., Tsybin A.N., Shchetinin A.M., Pochtovyi A.A., Komissarov A.B., Kleymenov D.A., Kuznetsova N.A., Tukhvatulin A.I. … Gintsburg A.L. One-shot immunization with Sputnik Light (the first component of Sputnik V vaccine) is effective

against SARS-CoV-2 Delta variant: efficacy data on the use of the vaccine in civil circulation in Moscow. *medRxiv.* 2021:2021.10.08.21264715. doi: 10.1101/2021.10.08.21264715

21. Dolzhikova I.V., Iliukhina A.A., Kovyrshina A.V., Kuznetsova A.V., Gushchin V.A., Siniavin A.E., Pochtovyi A.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Megeryan M.M., … Gintsburg A.L. Sputnik Light booster after Sputnik V vaccination induces robust neutralizing antibody response to B.1.1.529 (Omicron) SARS-CoV-2 variant. *medRxiv*. 2021:2021.12.17.21267976. doi: 10.1101/2021.12.17.21267976

22. Lippi G., Mattiuzzi C., Henry B.M. Neutralizing potency of COVID-19 vaccines against the SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1. 529) variant. *J. Med. Virol.* 2022;94(5):1799. doi: 10.1002/jmv.27575

23. Lapa D., Grousova D.M., Matusali G., Meschi S., Colavita F., Bettini A., Gramigna G., Francalancia M., Garbuglia A.R., Girardi E., … Gintsburg A.L. Retention of neutralizing response against SARS-CoV-2 omicron variant in Sputnik V-Vaccinated individuals. *Vaccines (Basel).* 2022;10(5):817. doi: 10.3390/vaccines10050817

24. Shkoda A.S., Gushchin V.A., Ogarkova D.A., Stavitskaya S.V., Orlova O.E., Kuznetsova N.A., Keruntu E.N., Pochtovyi A.A., Pukhov A.V., Kleymenov D.A., … Gintsburg A.L. Sputnik V effectiveness against hospitalization with COVID-19 during Omicron dominance. *Vaccines (Basel).* 2022;10(6):938. doi: 10.3390/vaccines10060938

25. Dolzhikova I.V., Tukhvatulin A.I., Grousova D.M., Zorkov I.D., Komyakova M.E., Ilyukhina A.A., Kovyrshina A.V., Shelkov A.Y., Botikov A.G., Samokhvalova E.G., … Gintsburg A.L. Immunogenicity and protectivity of Sputnik V vaccine in hACE2-transgenic mice against homologous and heterologous SARS-CoV-2 lineages including far-distanced Omicron BA.5. *Vaccines (Basel).* 2024;12:1152. doi: 10.3390/vaccines12101152

26. Rabdano S.O., Ruzanova E.A., Vertyachikh A.E., Teplykh V.A., Emelyanova A.B., Rudakov G.O., Arakelov S.A., Pletyukhina I.V., Saveliev N.S., Lukovenko A.A. ... Clinical Trial Group. N-protein vaccine is effective against COVID-19: Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Infect.* 2024;89(5):106288. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106288

27. Карпова Л.С., Пелих М.Ю., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Волик К.М., Столяров К.А. Коронавирусная инфекция, вызванная вариантом «омикрон» и его дочерними геновариантами в России (2022–2023 гг.). *Эпидемиол. и вакцинопрофилакт.* 2024;23(2):36–49. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49

28. Сизикова Т.Е., Карулина Н.В., Петров А.А., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Сублинии геновариантa «омикрон» вируса SARS-CoV-2 как потенциальные доминирующие агенты новых подъемов заболеваемости COVID-19 в России. *Вестн. войск радиац., хим. и биол. защиты.* 2023;7(4):338–349. doi: 10.35825/2587-5728-2023-7-4-338-349

29. Богородская Е. М., Ноздреватых И.В., Христофорова Е.Л., Белиловский Е.М. Влияние иммунизации противокоронавирусными вакцинами на заболеваемость COVID-19 сотрудников крупного противотуберкулезного учреждения Москвы. *Эпидемиол. и вакцинопрофилакт.* 2022;21(2):46–58. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-46-58

30. Kulemzin S.V., Guselnikov S.V., Nekrasov B.G., Molodykh S.V., Kuvshinova I.N., Murasheva S.V., Belovezhets T.N., Gorchakov A.A., Chikaev A.N., Chikaev N.A., … Taranin A.V. Hybrid immunity from Gam-COVID-Vac vaccination and natural SARS-CoV-2 infection confers broader neutralizing activity against Omicron lineage VOCs than revaccination or reinfection. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(1):55. doi: 10.3390/vaccines12010055

References

1. Gorenchuk A.N., Zhogolev S.D., Kuzin A.A., Kulikov P.V., Zhogolev K.D., Ustinov A.E. Analysis of the incidence of COVID-19 in organized military collectives of various types. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2022;24(2):289–297. [In Russian]. doi: 10.17816/brmma106464

2. Molchanova Zh.R., Babura E.A., Zaguzov V.S., Lyalina L.V. COVID-19 epidemic in the Kaliningrad region: incidence, control and prevention measures. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2023;31(3):52–63. [In Russian]. doi: 10.35627/2219-5238/2023-31-3-52-63

3. Redkous V.M. On the issue of determining the administrative and legal regime for ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population in connection with the spread of the new coronavirus infection (COVID-19). *Vestnik Permskogo instituta FSIN Rossii = Bulletin of the Perm Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia.* 2020;37(2):90–94. [In Russian].

4. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Pshenichnaya N.Yu., Ezhlova E.B., ... Shpak I.M. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Message II: dynamics of circulation of genovariants of the SARS-CoV-2 virus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2022;99(4):381–396. [In Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-295

5. Gushchin V. A., Pochtoviy A.A., Kustova D.D., Ogarkova D.A., Tarnovetskii I.Y., Belyaeva E.D., Divisenko E.V., Vasilchenko L.A., Shidlovkaya E.V., Kuznetsova N.A., … Gintsburg A.L. Dynamics of SARS-CoV-2 major genetic lineages in Moscow

in the context of vaccine prophylaxis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(23):14670. doi: 10.3390/ijms232314670

6. Kuzin A.A., Lantsov E.V., Yumanov A.P., Kucherov A.S., Artebyakin S.V., Zharkov D.A., Kulikov P.V., Volynkov I.O., Pishchugin D.Yu. View of military epidemiologists on the problem of global spread of a new coronavirus infection. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021;20(3):53–59. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59

7. Belyakov N.A., Boeva E.V., Simakina O.E., Svetlichnaya Yu.S., Ogurtsova S.V., Serebryakova S.L., Esaulenko E.V., Zagdin Z.M., Yazenok A.V., Lioznov D.A., Stoma I.O. COVID-19 pandemic and its impact on other infections in Northwest Russia. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2022;14(1):7–24. [In Russian]. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24

8. Karpova L.S., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Danilenko D.M. Comparison of the first three waves of the COVID-19 pandemic in Russia (2020–2021). *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2022;21(2):416. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16

9. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., … Borisevich S.V. Safety and efficacy of a rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8

10. Ryzhikov A.B., Ryzhikov E.A., Bogryantseva M.P., Usova S.V., Danilenko E.D., Nechaeva E.A., Pyankov O.V., Pyankova O.G., Gudyamo A.S., Bodnev S.A., … Maksyutov R.A. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the "EpiVacCorona" Vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity.* 2021;11(2):283–296. doi: 10.15789/2220-7619-ASB-1699

11. Gordeychuk I.V., Kozlovskaya L.I., Siniugina A.A., Yagovkina N.V., Kuzubov V.I., Zakharov K.A., Volok V.P., Dodina M.S., Gmyl L.V., Korotina N.A … Ishmukhamedov A.A. Safety and immunogenicity of inactivated whole virion COVID-19 vaccine CoviVac in clinical trials in 18–60 and 60+ age cohorts. *Viruses.* 2023;15(9):1828. doi: 10.3390/v15091828

12. Azarov I.I., Ovchinnikov D.V., Kuzin A.A., Lantsov E.V., Bulankov Yu.I., Artebyakin S.V., Zharkov D.A., Kulikov P.V. Assessment of post-vaccination collective immunity against new coronavirus infection (COVID-19) among servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):267–276. [In Russian]. doi: 10.17816/brmma106245

13. Zhogolev S.D., Gorenchuk A.N., Kuzin A.A., Kulikov P.V., Zhogolev K.D., Apchel V.Ya., Sergeev T.S., Lantsov E.V., Artebyakin S.V., Zharkov D.A. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of the Sputnik V vaccine when used in military personnel. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):147–152. [In Russian]. doi: 10.17816/brmma80760

14. Drapkina O. M., Burns S. A., Gorshkov A. Yu., Ryzhakova L. N., Zhdanova O. V., Chashchin M. G., Litinskaya O. A. Reactogenicity of various COVID-19 vaccination regimens. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(12):33–40. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3476

15. Gladkikh A.S., Dedkov V.G., Sharova A.A., Klyuchnikova E.O., Sbarzaglia V., Kanaeva O.I., Arbuzova T.V., Tsyganova N.A., Popova A.Y, Ramsay E., Totolian A.A. Epidemiological features of COVID-19 in Northwest Russia in 2021. *Viruses.* 2022;14(5):931. doi: 10.3390/v14050931

16. Gladkikh A.S, Dedkov V.G., Sharova A.A. Klyuchnikova E.O., Sbarzaglia V., Arbuzova T.V., Forghani M., Ramsay E., Dolgova A.S., Shabalina A.V., Tsyganova N.A., Totolian A.A. Uninvited Guest: Arrival and Dissemination of Omicron Lineage SARS-CoV-2 in St. Petersburg, Russia. *Microorganisms.* 2022;10(8):1676. doi: 10.3390/microorganisms10081676

17. Daryina M.G., Lyubimova A.V., Svetlichnaya Yu.S., Zakhvatova A.S., Yazenok A.V., Kharit S.M., Aslanov B.I. Evaluation of the effectiveness of immunization Saint-Petersburg population against COVID-19. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2022;21(5):21–28. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-5-21-28

18. Murzina A.A., Zubkov A.V., Svitich O.A., Kaira A.N. Immunological effectiveness of vaccination against COVID-19 in employees of medical institutions of various profiles: psychiatric hospital and regional hospital. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2023;22(6):90–98. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2023-22-6-90-98

19. Gushchin V.A., Dolzhikova I.V., Shchetinin A.M., Odintsova A.S., Siniavin A.E., Nikiforova M.A., Pochtovyi A.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Burgasova O.A. … Gintsburg A.L. Neutralizing activity of sera from Sputnik V-vaccinated people against variants of concern (VOC: B. 1.1. 7, B. 1.351, P. 1, B. 1.617. 2, B. 1.617. 3) and Moscow endemic SARS-CoV-2 variants. *Vaccines (Basel).* 2021;9(7):779. doi: 10.3390/vaccines9070779

20. Dolzhikova I.V., Gushchin V.A., Shcheblyakov D.V., Tsybin A.N., Shchetinin A.M., Pochtovyi A.A., Komissarov A.B., Kleymenov D.A., Kuznetsova N.A.,

Tukhvatulin A.I. … Gintsburg A.L. One-shot immunization with Sputnik Light (the first component of Sputnik V vaccine) is effective against SARS-CoV-2 Delta variant: efficacy data on the use of the vaccine in civil circulation in Moscow. *medRxiv.* 2021:2021.10.08.21264715. doi: 10.1101/2021.10.08.21264715

21. Dolzhikova I.V., Iliukhina A.A., Kovyrshina A.V., Kuznetsova A.V., Gushchin V.A., Siniavin A.E., Pochtovyi A.A., Shidlovskaya E.V., Kuznetsova N.A., Megeryan M.M., … Gintsburg A.L. Sputnik Light booster after Sputnik V vaccination induces robust neutralizing antibody response to B.1.1.529 (Omicron) SARS-CoV-2 variant. *medRxiv*. 2021:2021.12.17.21267976. doi: 10.1101/2021.12.17.21267976

22. Lippi G., Mattiuzzi C., Henry B.M. Neutralizing potency of COVID-19 vaccines against the SARS-CoV-2 Omicron (B. 1.1. 529) variant. *J. Med. Virol.* 2022;94(5):1799. doi: 10.1002/jmv.27575

23. Lapa D., Grousova D.M., Matusali G., Meschi S., Colavita F., Bettini A., Gramigna G., Francalancia M., Garbuglia A.R., Girardi E., … Gintsburg A.L. Retention of neutralizing response against SARS-CoV-2 omicron variant in Sputnik V-Vaccinated individuals. *Vaccines (Basel).* 2022;10(5):817. doi: 10.3390/vaccines10050817

24. Shkoda A.S., Gushchin V.A., Ogarkova D.A., Stavitskaya S.V., Orlova O.E., Kuznetsova N.A., Keruntu E.N., Pochtovyi A.A., Pukhov A.V., Kleymenov D.A., … Gintsburg A.L. Sputnik V effectiveness against hospitalization with COVID-19 during Omicron dominance. *Vaccines (Basel).* 2022;10(6):938. doi: 10.3390/vaccines10060938

25. Dolzhikova I.V., Tukhvatulin A.I., Grousova D.M., Zorkov I.D., Komyakova M.E., Ilyukhina A.A., Kovyrshina A.V., Shelkov A.Y., Botikov A.G., Samokhvalova E.G., … Gintsburg A.L. Immunogenicity and protectivity of Sputnik V vaccine in hACE2-transgenic mice against homologous and heterologous SARS-CoV-2 lineages including far-distanced Omicron BA.5. *Vaccines (Basel).* 2024;12:1152. doi: 10.3390/vaccines12101152

26. Rabdano S.O., Ruzanova E.A., Vertyachikh A.E., Teplykh V.A., Emelyanova A.B., Rudakov G.O., Arakelov S.A., Pletyukhina I.V., Saveliev N.S., Lukovenko A.A. ... Clinical Trial Group. N-protein vaccine is effective against COVID-19: Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Infect.* 2024;89(5):106288. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106288

27. Karpova L.S., Pelikh M.Yu., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Volik K.M., Stolyarov K.A. Coronavirus infection caused by the “omicron” variant and its daughter genovariants in Russia (2022-2023). *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2024;23(2):36–49. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-2-36-49

28. Sizikova T.E., Karulina N.V., Petrov A.A., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Sublines of the “omicron” genovariant of the SARS-CoV-2 virus as potential dominant agents of new increases in COVID-19 incidence in Russia. *Vestnik voysk radiatsionnoy, khimicheskoy i biologicheskoy (RKHB) zashchity = Bulletin of the radiation, chemichal and biological (RCB) Protection Troops*. 2023;7(4):338–349. [In Russian]. doi: 10.35825/2587-5728-2023-7-4-338-349

29. Bogorodskaya E.M., Nozdrevatykh I.V., Khristoforova E.L., Belilovsky E.M. The impact of immunization with anti-coronavirus vaccines on the incidence of COVID-19 in employees of a large anti-tuberculosis institution in Moscow. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2022;21(2):46–58. [In Russian]. doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-2-46-58

30. Kulemzin S.V., Guselnikov S.V., Nekrasov B.G., Molodykh S.V., Kuvshinova I.N., Murasheva S.V., Belovezhets T.N., Gorchakov A.A., Chikaev A.N., Chikaev N.A., … Taranin A.V. Hybrid immunity from Gam-COVID-Vac vaccination and natural SARS-CoV-2 infection confers broader neutralizing activity against Omicron lineage VOCs than revaccination or reinfection. *Vaccines*. 2024;12(1):55. doi: 10.3390/vaccines12010055

Сведения об авторах:

Загузов Виталий Сергеевич, ORCID: 0000-0003-1805-7817, e-mail: zaguzov.vs@gmail.com
Лялина Людмила Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-9921-3505, e-mail: lyalina@pasteurorg.ru
Ветров Вячеслав Вячеславович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6557-9290, e-mail: vvv-3@bk.ru
Молчанова Жанна Руслановна, ORCID: 0000-0002-2704-7832, e-mail: zhanna.molchanova92@mail.ru
Чугунова Галина Владимировна, ORCID: 0009-0009-3731-5691, e-mail: moorzakova@yandex.ru
Ревенко Алексей Борисович, ORCID: 0009-0006-6681-9125, e-mail: revenko_05@mail.ru
Петухова Марина Борисовна, ORCID: 0009-0007-3399-6835, e-mail: petuhova_mb@gsenkomi.ru
Калинина Елена Леонидовна, ORCID: 0009-0007-0568-7226 e-mail: epid_upr@60.rospotrebnadzor.ru

Information about the authors:

Vitaliy S. Zaguzov, ORCID: 0000-0003-1805-7817, e-mail: zaguzov.vs@gmail.com
Liudmila V. Lyalina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-9921-3505, e-mail: lyalina@pasteurorg.ru
Vyacheslav V. Vetrov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6557-9290, e-mail: vvv-3@bk.ru
Zhanna R. Molchanova, ORCID: 0000-0002-2704-7832, e-mail: zhanna.molchanova92@mail.ru
Galina V. Chugunova, ORCID: 0009-0009-3731-5691, e-mail: moorzakova@yandex.ru
Alexey B. Revenko, ORCID: 0009-0006-6681-9125, e-mail: revenko_05@mail.ru
Marina B. Petukhova, ORCID: 0009-0007-3399-6835, e-mail: petuhova_mb@gsenkomi.ru
Elena L. Kalinina, ORCID: 0009-0007-0568-7226, e-mail: epid_upr@60.rospotrebnadzor.ru

Поступила в редакцию 04.07.2025
После доработки 22.07.2025
Принята к публикации 06.11.2025

Received 04.07.2025
Revision received 22.07.2025
Accepted 06.11.2025

Подписано в печать 12.01.2026. Выход в свет 15.01.2026. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 36,03. Уч.-изд. л. 32,9. Тираж 20 экз. Заказ №. 2. 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, 2026