



СИБИРСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

«Сибирский научный медицинский журнал» — рецензируемый научно-теоретический журнал, основанный в 1981 году

Учредители:
СО РАН
ИЦиГ СО РАН

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС77-71824,
выдано Роскомнадзором
8 декабря 2017 г.

Адрес редакции:
630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Зав. редакцией Л.А. Шуклина
Тел.: +7-383-306-4431
E-mail: sibmed_journal@bionet.nsc.ru
Сайт журнала: <http://sibmed.elpub.ru>

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Перечень ВАК), индексируется в БД и каталогах: Scopus, РИНЦ (в том числе в БД Russian Science Citation Index на платформе Web of Science), ВИНТИ, РГБ, Соционет, DOAJ, Dimensions, Google Scholar, Lens.Org, Open Archives, Research4Life, WorldCat

Периодичность 1 раз в 2 месяца

Прежыдушие названия:

с 1981 по 1991 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР»

с 1992 по 2014 г. — «Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»

Основная цель издания — публикация оригинальных научных статей и обзоров по фундаментальным проблемам медицинских биологических наук, клинической и профилактической медицины и экологии человека, с особым акцентом на проблемы адаптации человека к условиям северных широт

Редакционная коллегия

Главный редактор

Рагино Ю.И. (Новосибирск, Россия)

Заместители главного редактора

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Воевода М.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Климонтов В.В. (Новосибирск, Россия)

Ответственный секретарь

Меньщикова Е.Б. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аточин Д.Н. (Бостон, США)

Барбараш О.Л. (Кемерово, Россия)

Бобак М. (Лондон, Великобритания)

Вавилин В.А. (Новосибирск, Россия)

Васильев В.Б. (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов В.А. (Новосибирск, Россия)

Колесников С.И. (Москва, Россия)

Колосова Н.Г. (Новосибирск, Россия)

Коненков В.И. (Новосибирск, Россия)

Кузнецова Т.Н. (Левен, Бельгия)

Кусмарцев С.А. (Гейнсвилл, США)

Ланкин В.З. (Москва, Россия)

Ломиворотов В.В. (Новосибирск, Россия)

Покровский А.Г. (Новосибирск, Россия)

Полосухин В.В. (Нэшвилл, США)

Попов С.В. (Томск, Россия)

Пузырев В.П. (Томск, Россия)

Рычкова Л.В. (Иркутск, Россия)

Сафина А.Ф. (Буффало, США)

Степанов В.А. (Томск, Россия)

Уразова О.И. (Томск, Россия)

Хоппе Дж.Б. (Кливленд, США)

Чойнзонов Е.Л. (Томск, Россия)

Шабалина И.Г. (Стокгольм, Швеция)

Шестопапов А.М. (Новосибирск, Россия)

Редакционный совет

Председатели

Афтанас Л.И. (Новосибирск, Россия)

Колчанов Н.А. (Новосибирск, Россия)

Члены редакционного совета

Амстиславская Т.Г. (Новосибирск, Россия)

Бохан Н.А. (Томск, Россия)

Власов В.В. (Новосибирск, Россия)

Дыгай А.М. (Томск, Россия)

Жданов В.В. (Томск, Россия)

Зельман В.Л. (Лос-Анжелес, США)

Карпов Р.С. (Томск, Россия)

Колесникова Л.И. (Иркутск, Россия)

Кочетов А.В. (Новосибирск, Россия)

Лебедев И.Н. (Томск, Россия)

Мерфи Н.Дж. (Анкоридж, США)

Панов А.В. (Иркутск, Россия)

Раутио А. (Оулу, Финляндия)

Стассен Я. (Лювен, Бельгия)

Ткачук В.А. (Москва, Россия)

Удут В.В. (Томск, Россия)

Чэпмен Д. (Париж, Франция)

Шкурупий В.А. (Новосибирск, Россия)

Штарк М.Б. (Новосибирск, Россия)

Щепеткин И.А. (Бозмен, США)

Эббессон С.О.Е. (Фэрбэнкс, США)

№ 2

МАРТ • АПРЕЛЬ

ТОМ 46

НОВОСИБИРСК
2026

Обзоры**Akl M.M., Ahmed A.**

The cancer nervous system rewiring oncology through neural disruption 4

Каплина О.Н., Гаджиев И., Каплин В.С.

Пассивная иммунизация с применением желточных антител птиц в лечении и профилактике заболеваний человека 11

Овчинников В.С., Севастьянов П.В., Боева О.С., Королев М.А.

Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе ревматических заболеваний 21

Фадеев А.И., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Михайлов В.А., Раднаева С.М.

Возможности методов нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона: обзор предметного поля 32

Оригинальные исследования**Анатомия****Летягин А.Ю., Полосьмак Н.В., Каныгин В.В., Савелов А.А., Кречетова У.Н., Тюстин Р.Е.**

Древнее хирургическое вмешательство на височно-нижнечелюстном суставе и анатомия зубочелюстного аппарата женщины пазырыкской культуры на плато Укок 45

Медико-биологические науки**Геренг Е.А., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Бянкина М.А., Каменщиков Н.О., Кравченко И.В., Подоксенов Ю.К., Козлов Б.Н.**

Взаимосвязь изменений межклеточного матрикса и морфометрических параметров респираторного отдела легких при операциях с искусственным кровообращением 55

Клиническая медицина**Ахадов Т.А., Божко О.В., Ублинский М.В., Каныгина Д.С., Мельников И.А., Хусаннова Д.Н.**

Магнитно-резонансная томография при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у детей 63

Беганова А.К., Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Траль Т.Г., Толибова Г.Х.

Роль факторов, участвующих в процессах пролиферации, в патогенезе аденомиоза 73

Изюмов А.О., Каравозова А.Е., Менщикова В.Е., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Карцева Т.В., Селятицкая В.Г.

Особенности состава микробиома респираторного тракта и кишечника у детей на фоне течения хронического аденоидита 81

Кабанова А.А., Окулич В.К., Погоцкий А.К., Никитин Д.Д., Титов В.Р., Матусевич Е.А., Пинчук А.Н., Гапонько Н.В., Нестерёнок А.И.

Микробиологические тренды в стоматологической практике: анализ патогенов инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области 89

Кузин С.В., Ложкина Н.Г., Сотникова М.А., Басов Н.В., Рогачев А.Д., Гайслер Е.В., Сотникова Ю.С., Патрушев Ю.В., Покровский А.Г.

Возможности метаболомного анализа для поиска новых предикторов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца 97

Михайлова С.В., Москвина М.Ю., Иванощук Д.Е., Хрипко О.П., Орлов П.С., Денисова Д.В., Шестерня П.А., Воевода М.И.

Распространенность вариантов генов врожденного иммунитета rs5743708, rs3853839 и rs8177374 у пациентов, госпитализированных в 2021 году с диагнозом COVID-19 107

Пахомова А.В., Першина О.В., Пан Э.С., Сандрикина Л.А., Крупин В.А., Когай Л.В., Позднякова Н.В., Узянбаев И.А.

Влияние возраста на эффективность комплексной терапии экспериментального цирроза печени 118

Профилактическая медицина**Петров И.В., Пяташина М.А., Соколова Н.Г., Петрова Л.В., Альмухаметов А.А., Севастьянова Э.В.**

Оценка выявления нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл 128

Семелева Е.В., Ляпина С.А., Абелова А.П.

Оценка уровня физического развития, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем студентов 2-го и 3-го курсов Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева 138

Reviews

Акль М.М., Ахмед А.

Раковая нервная система: переосмысление онкологии через нарушение нейрональных связей 4

Kaplina O.N., Hajiyev I., Kaplin V.S.

Passive immunization using avian egg yolk antibodies in the treatment and prevention of human diseases 11

Ovchinnikov V.S., Sevastyanov P.V., Boeva O.S., Korolev M.A.

The role of innate lymphoid cells in the pathogenesis of rheumatatic diseases 21

Fadeev A.I., Lukina L.V., Ananyeva N.I., Mikhailov V.A., Radnaeva S.M.

Potential of modern neuroimaging methods in diagnostics of Parkinson's disease: a review of the subject field..... 32

Research articles

Anatomy

Letyagin A.Yu., Polosmak N.V., Kanygin V.V., Savelov A.A., Krechetova U.N., Tyustin R.E.

Ancient surgical intervention on the temporomandibular joint and anatomy of the dental-maxillary apparatus of a woman of the Pazyryk culture on the Ukok plateau 45

Medical-biological sciences

Gereng E.A., Milto I.V., Serebryakova O.N., Dzyuman A.N., Byankina M.A., Kamenshchikov N.O., Kravchenko I.V., Podoksenov Yu.K., Kozlov B.N.

Relationship between changes in the intercellular matrix and morphometric parameters of the respiratory section of the lungs during operations with artificial circulation..... 55

Clinical medicine

Akhadov T.A., Bozhko O.V., Ublinskiy M.V., Kan'shina D.S., Melnikov I.A., Khusainova D.N.

Magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular accidents in children..... 63

Beganova A.K., Yarmolinskaya M.I., Shalina M.A., Tral T.G., Tolibova G.Kh.

The role of factors involved in proliferation processes in the pathogenesis of adenomyosis 73

Izyumov A.O., Karavozova A.E., Menshchikova V.E., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Kartseva T.V., Selyatitskaya V.G.

Features of the composition of the microbiome of the respiratory tract and intestine in children against the background of chronic adenoiditis 81

Kabanova A.A., Okulich V.K., Pogotskiy A.K., Nikitin D.D., Titov V.R., Matusevich Ye.A., Pinchuk A.N., Gapon'ko N.V., Nesterenok A.I.

Microbiological trends in dental practice: analysis of pathogens of infectious-inflammatory diseases of the maxillofacial region 89

Kuzin S.V., Lozhkina N.G., Sotnikova M.A., Basov N.V., Rogachev A.D., Gaisler E.V., Sotnikova Yu.S., Patrushev Yu.V., Pokrovsky A.G.

Potential of metabolomic analysis for searching for new predictors of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease 97

Mikhailova S.V., Moskvina M.Yu., Ivanoshchuk D.E., Khripko O.P., Orlov P.S., Denisova D.V., Shesternya P.A., Voevoda M.I.

Prevalence of innate immunity gene variants rs5743708, rs3853839, and rs8177374 in patients hospitalized in 2021 with a diagnosis of COVID-19 107

Pakhomova A.V., Pershina O.V., Pan E.S., Sandrikina L.A., Krupin V.A., Kogai L.V., Pozdnyakova N.V., Uzianbaev I.A.

The influence of age on the effectiveness of complex therapy for experimental liver cirrhosis..... 118

Preventive medicine

Petrov I.V., Patyashina M.A., Sokolova N.G., Petrova L.V., Almukhametov A.A., Sevastyanova E.V.

Assessment of the detection of non-tuberculous mycobacteria in the Republic of Mari El..... 128

Semeleva E.V., Lyapina S.A., Abelova A.P.

Assessment of the level of physical development, the state of the cardiovascular and respiratory systems of 2nd and 3rd year students of the Ogarev Mordovia State University of the Republic of Mordovia 138

The cancer nervous system rewiring oncology through neural disruption

M.M. Akl¹, A. Ahmed²

¹ Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod
603022, Nizhny Novgorod, Gagarina ave., 23

² The Public Health Department, Riyadh First Health Cluster
Saudi Arabia, 13524, Riyadh, King Fahd Rd., 4499

Abstract

Cancer is increasingly recognized as a neurobiologically integrated entity rather than a mere collection of proliferative cells. This manuscript introduces the concept of the Cancer Nervous System (CNSy) – a dynamic, self-sustaining neural network within the tumor microenvironment that governs oncogenic behavior. Malignant cells exploit adrenergic, cholinergic, and glutamatergic signaling pathways to regulate proliferation, immune evasion, and metastatic dissemination, mirroring physiological neural circuits. Evidence from neurofilament staining, spatial transcriptomics, and molecular profiling reveals de novo neurogenesis within tumors, suggesting an active interplay between cancer and the host nervous system. Beyond local interactions, tumors orchestrate systemic control over distant metastases through neurochemical signaling, exosomal communication, and inflammatory cytokine cascades. Disrupting this neuro-oncological axis presents a paradigm shift in cancer therapy. Pharmacological interventions targeting β -adrenergic signaling, such as β -blockers, have demonstrated potential in attenuating tumor progression and improving clinical outcomes. However, therapeutic strategies must evolve beyond conventional cytotoxic approaches to encompass neural modulation as a cornerstone of oncology. This perspective challenges the traditional view of cancer as a localized disease, reframing it as a neuromodulated malignancy with intrinsic connectivity to the nervous system. By integrating neuroscience into oncology, the CNSy model provides a novel framework for understanding tumor behavior and developing targeted therapies that disrupt neural contributions to malignancy. Recognizing the nervous system's role in tumor dynamics not only advances our understanding of cancer biology but also unveils new opportunities for precision medicine.

Key words: Cancer Nervous System, tumor neurobiology, neural signaling, neuro-oncology, adrenergic signaling.

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

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

Citation. Akl M.M., Ahmed A. The cancer nervous system rewiring oncology through neural disruption. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):4–10. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260201

Раковая нервная система: переосмысление онкологии через нарушение нейрональных связей

M.M. Акль¹, А. Ахмед²

¹ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23

² Департамент общественного здравоохранения Первого медицинского объединения Эр-Рияда
Саудовская Аравия, 13524, г. Эр-Рияд, ш. короля Фахда, 4499

Резюме

Рак все чаще рассматривается как нейробиологически интегрированное образование, а не просто совокупность пролиферирующих клеток. В данной статье вводится концепция раковой нервной системы (CNSy) – динамичной самообеспечивающейся нейронной сети внутри опухолевой микросреды, регулирующей онкогенное поведение. Опухолевые клетки используют адренергические, холинергические и глутаматергические сигнальные пути для регуляции пролиферации, избегания иммунного надзора и метастазирования, имитируя физиологические нейронные цепи. Данные нейрофиламентного окрашивания, пространственной транскриптомики и

молекулярного профилирования выявляют *de novo* нейрогенез в опухолях, что свидетельствует об активном взаимодействии между раком и нервной системой хозяина. Помимо локальных взаимодействий, опухоли координируют системный контроль над отдаленными метастазами через нейрорхимические сигналы, экзосомную коммуникацию и каскады воспалительных цитокинов. Нарушение этого нейроонкологического взаимодействия представляет собой изменение парадигмы в терапии рака. Фармакологическое вмешательство, направленное на ингибирование β -адренергической сигнализации, например, использование β -блокаторов, демонстрирует потенциал в подавлении прогрессии опухоли и улучшении клинических исходов. Однако терапевтические стратегии должны выходить за рамки традиционных цитотоксических подходов и включать нейромодуляцию как ключевой элемент онкологии. Этот подход бросает вызов традиционному представлению о раке как о локализованном заболевании, переосмысливая его как нейромодулируемое злокачественное новообразование с внутренней связью с нервной системой. Интеграция нейронауки в онкологию через модель CNSy предоставляет новую основу для понимания поведения опухолей и разработки таргетных методов терапии, нарушающих нейронный вклад в злокачественный процесс. Осознание роли нервной системы в динамике опухолей не только углубляет понимание биологии рака, но и открывает новые возможности для персонализированной медицины.

Ключевые слова: раковая нервная система, нейробиология опухолей, нейрональная сигнализация, нейроонкология, адренергическая сигнализация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Акль М.М., e-mail: maherak1555@gmail.com

Для цитирования. Акль М.М., Ахмед А. Раковая нервная система: переосмысление онкологии через нарушение нейрональных связей. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):4–10. doi: 10.18699/SSMJ20260201

Introduction: A new perspective on cancer neurobiology

Cancer cells exhibit profound molecular alterations that extend beyond traditional oncogenic pathways, integrating neural signaling mechanisms that actively modulate tumor progression [1]. Recent evidence has identified the presence of β -adrenergic [2], muscarinic acetylcholine [3], dopamine [4], and glutamate receptors on various malignancies, including breast, prostate, and pancreatic tumors, highlighting an overlooked neurobiological dimension of cancer [5]. These receptors enable tumors to integrate into the autonomic nervous system, where sympathetic adrenergic and parasympathetic vagal signaling dynamically regulate oncogenic behavior [6]. Additionally, perineural invasion, a hallmark of aggressive cancers, reveals an active interplay between tumors and neural structures [7], driven by neurotrophic factors such as nerve growth factor [8], brain-derived neurotrophic factor, and glial cell-derived neurotrophic factor, facilitating tumor migration along nerve fibers and establishing a direct communication channel between malignant cells and the nervous system [9].

Neuro-cancer interactions: Integrating cancer into the neural network

Beyond individual nerve interactions, tumors may harbor an unrecognized tumor-associated neuroplex a functional, self-sustaining neural subnetwork that forms within the tumor microenvironment, integrating aberrant neural sprouting, neuro-immune

crosstalk, and bidirectional neurotransmitter exchange to reinforce malignancy [10]. Activation of β -adrenergic receptors by catecholamines triggers the cAMP-PKA-CREB axis [11], leading to upregulation of oncogenic drivers such as MYC, BCL-2, and CCND1, while concurrently promoting angiogenesis through VEGF-mediated vascular remodeling and suppressing anti-tumor immunity by recruiting regulatory T cells and myeloid-derived suppressor cells, effectively dampening cytotoxic T-cell responses [12]. Recent studies utilizing advanced imaging and single-cell transcriptomics have revealed organized neural structures within tumors. For example, neurofilament staining of prostate and pancreatic tumors has demonstrated *de novo* neurogenesis, suggesting that malignancies actively generate their own neural networks rather than merely invading pre-existing ones. Moreover, spatial transcriptomic analysis of glioblastomas has identified co-expression of neuronal markers within tumor microenvironments, further supporting the presence of an intrinsic tumor-associated neuroplex [13]. Similarly, cholinergic signaling through muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors enhances epithelial-to-mesenchymal transition, metastatic dissemination, and resistance to apoptosis [14], while glutamatergic activation of NMDA receptors further potentiates tumor invasion and metabolic reprogramming to sustain proliferative demands [15]. These findings suggest that malignancies may not function as isolated proliferative masses but rather as neurobiologically integrated entities capable of hijacking neural circuits to optimize

their survival and progression, unveiling a previously unrecognized axis of cancer biology that demands urgent exploration as a therapeutic target.

Redefining cancer: A self-regulating neurobiological entity

The growing body of evidence supporting the neural integration of tumors compels us to redefine cancer not merely as a dysregulated collection of cells but as a biologically wired entity with functional connectivity to the nervous system suggesting the necessity of introducing a novel concept – the “Cancer Nervous System” (CNSy). This is not a mere rhetorical exaggeration but a rational extension of the well-documented neurobiological interplay between malignant cells and the host nervous system, a relationship that is neither incidental nor passive but rather an active, structured network with molecular, cellular, and systemic coherence. The presence of neurogenesis within tumors, as seen in prostate, gastric, and pancreatic cancers, provides a fundamental clue that malignancies may be actively recruiting neural structures rather than merely invading them [16]. The discovery of tumor-associated nerve fibers forming within the tumor microenvironment challenges the conventional notion that the nervous system is only peripherally involved in cancer progression [17]. Instead, cancer cells actively interact with and exploit neuronal elements, establishing a bidirectional communication axis that dictates survival, proliferation, and metastatic behavior [18].

At the molecular level, the presence of β -adrenergic receptors on cancer cells signifies their ability to directly integrate into sympathetic nervous system signaling [19]. Activation of β_2 -adrenergic receptors by epinephrine and norepinephrine induces cAMP-PKA-CREB signaling, upregulating oncogenic transcription factors such as MYC, BCL-2, and CCND1, which drive unchecked proliferation [20-21]. Concurrently, β -adrenergic activation promotes VEGF-mediated angiogenesis, ensuring sustained nutrient supply, while facilitating metastasis via matrix metalloproteinase activation and epithelial-mesenchymal transition [22]. Beyond adrenergic signaling, tumor-associated neurons modulate immune evasion and metabolic adaptation through parasympathetic and glutamatergic pathways [23]. Cholinergic signaling through muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors on cancer cells facilitates epithelial-to-mesenchymal transition, immune suppression, and chemoresistance, reinforcing their ability to persist under hostile conditions [24]. Similarly, activation of NMDA receptors by tumor-derived glutamate enhances metabolic plasticity, allowing tumor cells to shift between aerobic glycolysis (Warburg effect) and oxidative phosphorylation, optimizing their

survival based on environmental cues. This level of dynamic responsiveness to neural inputs underscores the argument that tumor cells are not merely reactive but actively self-organizing within a neurobiological framework [25, 26].

Importantly, tumor-associated nerve fibers are not random infiltrations but highly structured components that exhibit organization similar to physiological neurogenic networks [27]. Tumors with a high degree of neural infiltration show distinct patterns of axonogenesis and synaptogenesis, driven by tumor-secreted neurotrophic factors such as nerve growth factor, brain- and glial cell-derived neurotrophic factor [28]. This is strongly reminiscent of neural plasticity in the central and peripheral nervous systems, further reinforcing the idea that tumors establish their own pseudo-neural network rather than merely hijacking existing nerves. While previous studies have examined neural influences on cancer progression, they primarily focused on individual receptor-mediated effects or nerve invasion as a secondary phenomenon. Here, we introduce the concept of the CNSy, positioning neural integration as a fundamental component of malignancy rather than an ancillary factor. This perspective shifts cancer biology towards a systems-based approach, wherein tumors function as self-sustaining neurobiological entities with intrinsic connectivity to the nervous system.

The role of the nervous system in controlling metastatic spread

The emerging concept of tumor neurobiology suggests that primary tumors may function as central command hubs that regulate metastatic behavior through biochemical and neural signaling, effectively operating as the CNSy. This hypothesis is substantiated by multiple lines of evidence demonstrating that primary tumors actively modulate the survival, dormancy, and proliferation of disseminated tumor cells via long-range communication mechanisms [29]. Among these, exosome-mediated signaling, inflammatory cytokine cascades, and adrenergic neuromodulation play a pivotal role in shaping the metastatic microenvironment [30]. Exosomes secreted by primary tumors carry oncogenic miRNAs, growth factors, and metabolic regulators that precondition distant organs for metastatic colonization, a phenomenon known as the “pre-metastatic niche” formation [31]. Similarly, pro-inflammatory cytokines such as TGF- β , IL-6, and IL-8 create an immunosuppressive and pro-survival milieu that enables disseminated tumor cells to evade immune clearance while remaining in a state of reversible dormancy [32]. Notably, recent studies have identified β -adrenergic receptor activation as a critical driver of metastatic progres-

sion, where norepinephrine and epinephrine signaling promote vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis [33-34], immune evasion via regulatory T-cell recruitment, and enhanced epithelial-mesenchymal transition through matrix metalloproteinase activation [35].

Crucially, the removal or targeted treatment of the primary tumor disrupts this intricate signaling network, leading to unpredictable metastatic behavior. Clinical observations in breast, prostate, and pancreatic cancers suggest that primary tumor ablation can paradoxically accelerate metastatic growth, likely due to the sudden loss of inhibitory feedback previously exerted by the primary lesion [36]. In breast cancer models, for example, surgical resection of the primary tumor has been shown to trigger reactivation of dormant metastatic cells in the liver and lungs, driven by compensatory surges in systemic inflammatory mediators [37]. Similarly, in prostate cancer, studies have reported aggressive metastatic resurgence following intensive local treatment, suggesting that disseminated tumor cells, once decoupled from primary tumor regulation, may undergo adaptive reprogramming to achieve autonomous growth [38]. This aligns with findings in pancreatic cancer, where blockade of β -adrenergic signaling via propranolol significantly reduced metastatic burden and improved chemotherapy response, reinforcing the role of neural input in sustaining metastatic viability [39].

From a neurobiological perspective, the ability of primary tumors to orchestrate metastatic dynamics suggests the presence of an integrated “tumor-neural axis,” wherein cancer cells exploit neural pathways to maintain systemic control over their disseminated progeny [40]. This would explain why some metastases collapse and undergo apoptosis following primary tumor removal, as they lose the trophic support necessary for sustained survival, while others undergo adaptive plasticity, evolving independent survival strategies that make them more aggressive. This phenomenon mirrors network dysregulation seen in neural circuits upon loss of a primary signaling center, further reinforcing the analogy between malignancies and self-organizing neurobiological systems [41]. Understanding this hidden dimension of cancer biology offers profound therapeutic implications, as targeting the neural control mechanisms of tumors rather than solely focusing on localized lesions may represent a paradigm shift in the fight against metastatic disease.

Therapeutic potential of targeting the neuro-cancer axis

Building upon the hypothesis that the primary tumor functions as a central regulatory node in the

CNSy, an optimal therapeutic strategy would involve disrupting the neural control mechanisms that sustain tumor progression and metastasis. Given the well-documented role of β -adrenergic signaling in tumor growth, immune evasion, and metastatic dissemination, β -blockers emerge as a rational pharmacological intervention. Emerging clinical evidence supports the therapeutic potential of β -blockers in oncology. For instance, a population-based study in Taiwan demonstrated that propranolol usage was associated with a 25% reduction in overall cancer risk, particularly affecting cancers of the head and neck, esophagus, stomach, colon, and prostate [42].

In breast cancer, retrospective analyses have indicated that β -blocker usage is associated with improved recurrence-free survival in patients with triple-negative breast cancer [43]. Additionally, β -blocker use has been associated with improved breast cancer-specific survival, particularly in triple-negative breast cancer subtypes [44]. These findings strongly suggest that targeting the adrenergic axis within the tumor-neural interface could offer a novel, systemic approach to disrupting malignancy at both primary and metastatic stages. At the molecular level, β -blockers primarily target β_2 -adrenergic receptors, which are aberrantly expressed in multiple malignancies and function as key mediators of tumor-neural communication [45]. Norepinephrine and epinephrine binding to β_2 -adrenergic receptors activates the cAMP-PKA-CREB signaling cascade, leading to upregulation of pro-survival and proliferative genes such as *MYC*, *BCL2*, and *CCND1* [10, 11]. By pharmacologically inhibiting this pathway, β -blockers effectively suppress tumor cell proliferation, reduce metabolic flexibility, and attenuate resistance to apoptosis. Furthermore, β -adrenergic blockade downregulates vascular endothelial growth factor expression, limiting tumor angiogenesis and thereby restricting the nutrient supply required for aggressive tumor expansion [46].

Beyond direct tumor inhibition, β -blockers exert profound immunomodulatory effects by counteracting the adrenergic-driven recruitment of immunosuppressive cells. Chronic activation of β -adrenergic receptors within the tumor microenvironment enhances infiltration of regulatory T cells and myeloid-derived suppressor cells, both of which actively suppress CD8⁺ cytotoxic T-cell function, thereby shielding the tumor from immune surveillance. By blocking β -adrenergic signaling, propranolol and related β -blockers restore anti-tumor immunity by allowing effector T cells to regain cytotoxic activity, effectively shifting the immune landscape towards tumor eradication rather than tolerance [47]. Crucially, within the framework of the CNSy hypothesis, β -blockers could serve not only as inhibitors of

primary tumor progression but also as disruptors of metastatic self-organization. If the primary tumor indeed functions as a “neurological hub” regulating the systemic distribution and survival of disseminated tumor cells, then interfering with its adrenergic output could destabilize the entire metastatic network. This may explain why some metastases collapse following β -blocker treatment, while others, previously quiescent, may be reactivated and rendered more susceptible to concurrent therapies such as chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, and metabolic reprogramming agents [48].

By targeting the tumor-neural interface rather than focusing solely on localized cytotoxicity, β -blockers represent a paradigm-shifting approach to cancer treatment, one that acknowledges malignancy as a neuromodulated, self-sustaining biological system rather than a mere accumulation of genetically mutated cells. This strategy opens new avenues for integrative cancer therapy, where pharmacological modulation of the nervous system could become a cornerstone of anti-cancer interventions, transforming the way we conceptualize and treat metastatic disease.

Conclusions: A paradigm shift in cancer research and treatment

This framework redefines cancer as a neuromodulated, self-sustaining system, where tumors integrate into and exploit neural circuits to regulate their own progression and metastatic behavior. The CNSy hypothesis provides a coherent, biologically grounded model that explains how adrenergic signaling, tumor-associated neural networks, and neurotransmitter-driven immune suppression contribute to malignancy. This perspective rationalizes the observed clinical benefits of β -blockers in breast, ovarian, and pancreatic cancer patients, suggesting that adrenergic blockade functions not merely as a tumor suppressant but as a network disruptor that dismantles the systemic organization of malignancy. If the primary tumor operates as a neurological hub directing metastatic dynamics, then interfering with its signaling could destabilize disseminated tumor cells, rendering them more susceptible to immune clearance and therapeutic intervention. This approach does not contradict existing oncological models but rather enhances them, incorporating neural regulation as a critical missing component in cancer biology. By targeting the tumor-neural interface, this paradigm shift paves the way for integrative cancer therapeutics, where modulating neural signaling becomes as essential as inhibiting oncogenic mutations and metabolic pathways.

References

1. Keough M.B., Monje M. Neural signaling in cancer. *Annu. Rev. Neurosci.* 2022;45:199–221. doi: 10.1146/annurev-neuro-111020-092702
2. Mravec B., Horvathova L., Hunakova L. Neurobiology of cancer: the role of β -adrenergic receptor signaling in various tumor environments. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):7958. doi: 10.3390/ijms21217958
3. Sales M.E., Español A.J., Salem A.R., Pulido P.M., Sanchez Y., Sanchez F. Role of muscarinic acetylcholine receptors in breast cancer: design of metronomic chemotherapy. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2019;14(2):91–100. doi: 10.2174/1574884714666181203095437
4. Wang X., Wang Z.B., Luo C., Mao X.Y., Li X., Yin J.Y., Zhang W., Zhou H.H., Liu Z.Q. The prospective value of dopamine receptors on bio-behavior of tumor. *J. Cancer.* 2019;10(7):1622–1632. doi: 10.7150/jca.27780
5. Stepulak A., Rola R., Polberg K., Ikonomidou C. Glutamate and its receptors in cancer. *J. Neural Transm.* 2014;121(8):933–944. doi: 10.1007/s00702-014-1182-6
6. Wang H., Zheng Q., Lu Z., Wang L., Ding L., Xia L., Zhang H., Wang M., Chen Y., Li G. Role of the nervous system in cancers: a review. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):76. doi: 10.1038/s41420-021-00450-y
7. Wang H., Huo R., He K., Cheng L., Zhang S., Yu M., Zhao W., Li H., Xue J. Perineural invasion in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical relevance. *Cell. Oncol.* 2024;47(1):1–17. doi: 10.1007/s13402-023-00857-y
8. Aloe L., Rocco M.L., Balzamino B.O., Micera A. Nerve growth factor: a focus on neuroscience and therapy. *Curr. Neuropharmacol.* 2015;13(3):294–303. doi: 10.2174/1570159x13666150403231920
9. Huang M., Gong G., Deng Y., Long X., Long W., Liu Q., Zhao W., Chen R. Crosstalk between cancer cells and the nervous system. *Med. Advances.* 2023;1(3):173–189. doi: 10.1002/med4.27
10. Mishalian I., Bayuh R., Levy L., Zolotarov L., Michaeli J., Fridlender Z.G. Tumor-associated neutrophils develop pro-tumorigenic properties during tumor progression. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013;62(11):1745–1756. doi: 10.1007/s00262-013-1476-9
11. Lorton D., Bellinger D.L. Molecular mechanisms underlying β -adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16(3):5635–5665. doi: 10.3390/ijms16035635
12. Man K.F., Darweesh O., Hong J., Thompson A., O’Connor C., Bonaldo C., Melkonyan M.N., Sun M., Patel R., Ellisen L.W., Robinson T., Song D., Koh S.B. CREB1-BCL2 drives mitochondrial resilience in RAS GAP-dependent breast cancer chemoresistance. *Onco-*

- gene*. 2025;44:1093–1105. doi: 10.1038/s41388-025-03284-5
13. Gola M., Sejda A., Godlewski J., Cieślak M., Starzyńska A. Neural component of the tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers*. 2022;14(21):5246. doi: 10.3390/cancers14215246
 14. Singh S., Pillai S., Chellappan S. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in tumor growth and metastasis. *J. Oncol.* 2011;2011:456743. doi: 10.1155/2011/456743
 15. Gallo S., Vitacolonna A., Crepaldi T. NMDA receptor and its emerging role in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2540. doi: 10.3390/ijms24032540
 16. Li S., Sun Y., Gao D. Role of the nervous system in cancer metastasis. *Oncol. Lett.* 2013;5(4):1101–1111. doi: 10.3892/ol.2013.1168
 17. Cui Q., Jiang D., Zhang Y., Chen C. The tumor-nerve circuit in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2023;42(2):543–574. doi: 10.1007/s10555-023-10095-1
 18. Adrover J.M., McDowell S.A.C., He X.Y., Quail D.F., Egeblad M. NETworking with cancer: the bidirectional interplay between cancer and neutrophil extracellular traps. *Cancer Cell*. 2023;41(3):505–526. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.001
 19. Machuki J.O., Zhang H.Y., Harding S.E., Sun H. Molecular pathways of oestrogen receptors and β -adrenergic receptors in cardiac cells: recognition of their similarities, interactions and therapeutic value. *Acta Physiol.* 2018;222:e12978. doi: 10.1111/apha.12978
 20. Galaz-Montoya M., Wright S.J., Rodriguez G.J., Lichtarge O., Wensel T.G. β 2-adrenergic receptor activation mobilizes intracellular calcium via a non-canonical cAMP-independent signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 2017;292(24):9967–9974. doi: 10.1074/jbc.M117.787119
 21. Zhang H., Kong Q., Wang J., Jiang Y., Hua H. Complex roles of cAMP-PKA-CREB signaling in cancer. *Exp. Hematol. Oncol.* 2020;9:32. doi: 10.1186/s40164-020-00191-1
 22. Carey P., Low E., Harper E., Stack M.S. Metalloproteinases in ovarian cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(7):3403. doi: 10.3390/ijms22073403
 23. Cervantes-Villagrana R.D., Albores-García D., Cervantes-Villagrana A.R., García-Acevez S.J. Tumor-induced neurogenesis and immune evasion as targets of innovative anti-cancer therapies. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020;5(1):99. doi: 10.1038/s41392-020-0205-z
 24. Renz B.W., Tanaka T., Sunagawa M., Takahashi R., Jiang Z., Macchini M., Dantes Z., Valenti G., White R.A., Middelhoff M.A., Ilmer M., Oberstein P.E., Angele M.K., Deng H., Hayakawa Y., Westphalen C.B., Werner J., Remotti H., Reichert M., Taylor Y.H., Wang T.C. Cholinergic signaling via muscarinic receptors directly and indirectly suppresses pancreatic tumorigenesis and cancer stemness. *Cancer Discov.* 2018;8(11):1458–1473. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0046
 25. Tyagi A., Wu S.Y., Watabe K. Metabolism in the progression and metastasis of brain tumors. *Cancer Lett.* 2022;539:215713. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215713
 26. Akl M.M., Ahmed A. Exploring the interplay between the Warburg effect and glucolipototoxicity in cancer development: a novel perspective on cancer etiology. *Adv. Pharm. Bull.* 2024;14(3):705–713. doi: 10.34172/apb.2024.049
 27. Ten A., Kumeiko V., Farniev V., Gao H., Shevtsov M. Tumor microenvironment modulation by cancer-derived extracellular vesicles. *Cells*. 2024;13(8):682. doi: 10.3390/cells13080682
 28. Venkatesh H., Monje M. Neuronal activity in ontogeny and oncology. *Trends Cancer.* 2017;3(2):89–112. doi: 10.1016/j.trecan.2016.12.008
 29. Kang Y., Pantel K. Tumor cell dissemination: emerging biological insights from animal models and cancer patients. *Cancer Cell*. 2013;23(5):573–581. doi: 10.1016/j.ccr.2013.04.017
 30. Kodali M.C., Salim C., Ismael S., Lebovitz S.G., Lin G., Liao F.F. Characterization of exosome-mediated propagation of systemic inflammatory responses into the central nervous system. *Res. Sq.* 2024;rs.3.rs-4423565. doi: 10.21203/rs.3.rs-4423565/v1
 31. Tai Y.L., Chen K.C., Hsieh J.T., Shen T.L. Exosomes in cancer development and clinical applications. *Cancer Sci.* 2018;109(8):2364–2374. doi: 10.1111/cas.13697
 32. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int. Immunol.* 2021;33(3):127–148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078
 33. Madden K.S., Szpunar M.J., Brown E.B. β -adrenergic receptors regulate VEGF and IL-6 production by divergent pathways in high β -AR-expressing breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;130(3):747–758. doi: 10.1007/s10549-011-1348-y
 34. Liu J., Qu L., Wan C., Xiao M., Ni W., Jiang F., Fan Y., Lu C., Ni R. A novel β 2-AR/YB-1/ β -catenin axis mediates chronic stress-associated metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncogenesis*. 2020;9:84. doi: 10.1038/s41389-020-00268-w
 35. Oh E., Hong J., Yun C.O. Regulatory T cells induce metastasis by increasing TGF- β and enhancing the epithelial-mesenchymal transition. *Cells*. 2019;8(11):1387. doi: 10.3390/cells8111387
 36. Jiao Y., Lv Q. Does primary tumor resection induce accelerated metastasis in breast cancer? A review. *J. Surg. Res.* 2023;283:1005–1017. doi: 10.1016/j.jss.2022.11.064
 37. Giancotti F.G. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation. *Cell*. 2013;155(4):750–764. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.029
 38. Benzi-Ouaritini N., Bossi A., Sargos P. Local treatment (primary tumor and metastases) in metastatic

prostate cancer. *Eur. Urol. Focus.* 2024;10(4):509–510. doi: 10.1016/j.euf.2024.10.006

39. Zhang D., Ma Q., Shen S., Hu H. Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction: the study of beta-adrenoceptor antagonist anticancer effect in pancreatic cancer cells. *Pancreas.* 2009;38(1):94–100. doi: 10.1097/MPA.0b013e318184f50c

40. Chen X., Geng Y., Wei G., He D., Lv J., Wen W., Xiang F., Tao K., Wu C. Neural circuitries between the brain and peripheral solid tumors. *Cancer Res.* 2024;84(21):3509–3521. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-24-1779

41. Mehler M.F. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. *Prog. Neurobiol.* 2008;86(4):305–341. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.10.001

42. Chang P.Y., Huang W.Y., Lin C.L., Huang T.C., Wu Y.Y., Chen J.H., Kao C.H. Propranolol reduces cancer risk: a population-based cohort study. *Medicine.* 2015;94(27):e1097. doi: 10.1097/MD.0000000000001097

43. Melhem-Bertrandt A., Chavez-Macgregor M., Lei X., Brown E.N., Lee R.T., Meric-Bernstam F., Sood A.K., Conzen S.D., Hortobagyi G.N., Gonzalez-Angulo A.M. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin.*

Oncol. 2011;29(19):2645–2652. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4441

44. Løfling L.L., Støer N.C., Sloan E.K., Chang A., Gandini S., Ursin G., Botteri E. β -blockers and breast cancer survival by molecular subtypes: a population-based cohort study and meta-analysis. *Br. J. Cancer.* 2022;127(6):1086–1096. doi: 10.1038/s41416-022-01891-7

45. Fan H.Y., Liang X.H., Tang Y.L. Neuroscience in peripheral cancers: tumors hijacking nerves and neuroimmune crosstalk. *MedComm.* 2024;5:e784. doi: 10.1002/mco2.784

46. Lopes-Coelho F., Martins F., Pereira S.A., Serpa J. Anti-angiogenic therapy: current challenges and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(7):3765. doi: 10.3390/ijms22073765

47. Daher C., Vimeux L., Stoeva R., Peranzoni E., Bismuth G., Wieduwild E., Lucas B., Donnadiu E., Bercovici N., Trautmann A., Feuillet V. Blockade of β -adrenergic receptors improves CD8⁺ T-cell priming and cancer vaccine efficacy. *Cancer Immunol. Res.* 2019;7(11):1849–1863. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0833

48. Shiravand Y., Khodadadi F., Kashani S.M.A., Hosseini-Fard S.R., Hosseini S., Sadeghirad H., Ladwa R., O’Byrne K., Kulasinghe A. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Curr. Oncol.* 2022;29(5):3044–3060. doi: 10.3390/curroncol29050247

Information about the authors:

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

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

Сведения об авторах:

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

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

Поступила в редакцию 19.03.2025

Принята к публикации 04.03.2026

Received 19.03.2025

Accepted 04.03.2026

Пассивная иммунизация с применением желточных антител птиц в лечении и профилактике заболеваний человека

О.Н. Каплина¹, И. Гаджиев², В.С. Каплин³

¹ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора
63010, Новосибирская обл., г. Бердск, ул. Химзаводская, 9

² Ветеринарный НИИ Министерства сельского хозяйства Азербайджанской Республики
Азербайджан, 1029, г. Баку, Низаминский р-н, пос. Бёюк-Шор, ул. 8-я поперечная

³ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Пассивная иммунизация, которая проводится путем введения антитоксических антител, получаемых на разные антигены от разных видов животных, известна с 1890 г. как сывороточная терапия – эффективный способ защиты человека от опасных патогенов, таких как столбняк, дифтерия, ботулизм, укусы ядовитых животных. В качестве доноров сывороток вплоть до настоящего времени используют лошадей. Ф. Клемперер в 1893 г. показал, что в сыворотке крови и желтках яиц кур, иммунизированных столбнячным токсином, появляются антитела, подавляющие токсичность данного яда. Это открытие относительно простого способа получения специфических антител от кур-несушек представляло собой фундаментальный прорыв в медицинской науке, но осталось незамеченным учеными того времени. Заметный рост публикаций, касающихся куриных желточных антител (IgY-технологии), был отмечен в 1980 г. Дальнейшее развитие данного направления дало возможность получать птичьи желточные антитела не только к инфекционным возбудителям, но и к другим молекулам, антитела к которым могут иметь терапевтическое значение, что расширило сферу их применения. В обзоре обобщены результаты исследований IgY-препаратов, полученных из яиц птиц разных видов, включая кур, перепелок, страусов, уток. В лабораторных и клинических условиях продемонстрирован высокий уровень защиты экспериментальных объектов от воздействия патогенов вирусной, бактериальной и грибковой природы и от токсинов. Применение IgY-технологий позволяет быстро производить целевые антитела в больших количествах, что имеет особые перспективы перед лицом быстро распространяющихся респираторных пандемий. Целью данного обзора было выявить преимущества применения желточных IgY-антител, полученных из яиц птиц, по сравнению с IgG-антителами из сывороток млекопитающих.

Ключевые слова: пассивная иммунизация, желточные антитела, IgY-технологии, инфекции, пероральное введение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (регистрационный номер темы 122032300152-3).

Благодарности. Авторский коллектив выражает благодарность директору Института медицинской биотехнологии ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора Даниленко Е.Д. и главному специалисту Изотовой Е.В. за помощь в подготовке статьи.

Автор для переписки. Каплина О.Н., e-mail: kaplina_on@vector.nsc.ru

Для цитирования. Каплина О.Н., Гаджиев И., Каплин В.С., Пассивная иммунизация с применением желточных антител птиц в лечении и профилактике заболеваний человека. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):11–20. doi: 10.18699/SSMJ20260202

Passive immunization using avian egg yolk antibodies in the treatment and prevention of human diseases

O.N. Kaplina¹, I. Hajiyev², V.S. Kaplin³

¹ State Scientific Center for Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor 633010, Novosibirsk region, Berdsk, Khimzavodskaya st., 9

² Institute of Veterinary Research of Ministry of Agriculture of Azerbaijan Republic Azerbaydzhan, 1029, Baku, Nizami district, Big Shor settlement, 8-th transversal

³ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine 630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Passive immunization, involving administration of antitoxic antibodies obtained against various antigens from a variety of animal species, has been known since 1890 as serum therapy – the effective method for the protection of humans from dangerous pathogens, such as tetanus, diphtheria, botulism, as well as venomous animal bites. Currently, the main animal donors of blood serum antibodies are horses. In 1893, F. Klemperer found that in the sera and egg yolks of chickens immunized with tetanus toxin, there appeared antibodies capable to suppress the venom-induced toxicity. This finding represented a significant breakthrough in medical science, as it provided a relatively simple method for obtaining specific antibodies from chickens. However, this discovery remained unnoticed by the scientists of that time. The growing number of works on chicken yolk antibodies was noted by the 1980s, leading to further development of IgY-technology. By now, the technology allows for the production of avian egg IgY-antibodies not only against infectious agents but also against some pathogen molecules, which expands the range of their potential application for the prevention and therapeutic purposes. The review summarizes the results of the studies of IgY-preparations derived from birds including chickens, quails, ostriches, and ducks. The laboratory and clinical studies have shown that avian IgYs provide high levels of protection against viral and bacterial pathogens, as well as toxins. The use of IgY-technology allows for the rapid production of target antibodies on a large scale, which has particular potential in the face of rapid spread of respiratory infection pandemics. The review aims to identify the advantages of using avian egg yolk IgY-antibodies compared to IgG-antibodies derived from mammal sera.

Key words: passive immunization, yolk antibodies, IgY-technologies, infections, oral administration.

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

Financing. The study reported in this publication was conducted with the financial support of the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Registry No. 122032300152-3)

Acknowledgments. The authors express their gratitude to E.D. Danilenko, director of the Institute of Medical Biotechnology of State Scientific Center for Virology and Biotechnology “Vector”, and E.V. Izotova, chief specialist, for their assistance in preparing this article.

Correspondence author. Kaplina O.N. e-mail: kaplina_on@vector.nsc.ru

Citation. Kaplina O.N., Hajiyev I., Kaplin V.S. Passive immunization using avian egg yolk antibodies in the treatment and prevention of human diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):11–20. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260202

Введение

Конец XIX и начало XX в. знаменуются многими открытиями в иммунологии. Так, в 1890 г. Э. Беринг с соавторами описали и применили принцип пассивной иммунизации, когда специфические антитела от переболевшего животного передаются через сыворотку крови больному животному или человеку [1]. Такое лечение было названо сывороточной терапией. Однако многократное введение одному пациенту белков млекопитающих может привести к сывороточной болезни – системной аллергической реакции. В 1893 г. Ф. Клемперер иммунизировал кур столбнячным токсином [2]. В результате в сыворотке крови кур, а также в желтках их яиц были обнаружены антитела к токсину, что подтверждено в экспериментах *in vivo* на мышах.

Птицы и млекопитающие находятся на разных ветвях филогенетического древа. Поэтому иммунные системы этих представителей, которые относятся к разным классам, хотя и схожи, но имеют принципиальные отличия. После иммунизации птиц антигенами млекопитающих из их желтков можно получить высокоаффинные антитела даже на консервативные белки млекопитающих, причем их количество в десятки раз больше, чем можно получить от млекопитающих. Это дает возможность быстро налаживать производство необходимых антител, что важно в условиях часто возникающих инфекций.

Желточные (трансовариальные) иммуноглобулины птиц

В состав иммунной системы яйцекладущих животных входят иммуноглобулины IgA, IgM и

IgY, последние получили свое название от слова «yolk» – желток, хотя они идентичны сывороточным иммуноглобулинам. Этот класс иммуноглобулинов обнаружен у птиц, рептилий, амфибий и двоякодышащих рыб. В отличие от млекопитающих, у которых развитие эмбриона происходит внутриутробно, птицы откладывают яйца с большим запасом питательных веществ, а также иммуноглобулинов, которые обеспечивают защиту эмбриона. IgA и IgM находятся в белке, а IgY – в желточных гранулах. Структурно IgG и IgY похожи, но их молекулярные массы составляют 160 и 180 кДа соответственно. Изучение нового класса иммуноглобулинов позволило открыть их полезные свойства. С 1980 г. стало появляться больше информации о сравнительном использовании IgY-технологий и IgG млекопитающих в диагностических и терапевтических целях [3–5].

Состав яичного желтка довольно сложен, в него входят как липидные, так и белковые водорастворимые фракции. Получение IgG от млекопитающих возможно только инвазивным методом. От одного кролика в месяц можно получить до 200 мг препарата, содержащего не более 2–5 % специфических антител. Извлечение же антител из желтков яиц происходит неинвазивным способом. От птиц (кур) можно получить IgY в количестве 1500–3000 мг в месяц, при этом доля специфических антител в полученном препарате составляет от 2 до 18 %. Данные иммуноглобулины обладают ценными качествами: они не взаимодействуют с такими бактериальными протейнами, как белок А *Staphylococcus aureus*, белок G *Streptococcus* sp. и белок L *Peptostreptococcus magnus*, которые часто вызывают помехи в постановке аналитических исследований. Эти иммуноглобулины индифферентны к Fc-рецепторам иммуноглобулинов млекопитающих (IgG), ревматоидному фактору, системе комплемента млекопитающих, что не вызывает системных осложнений [6–9]. Антитела из яичных желтков кур (IgY) обладают уникальными характеристиками, которые позволяют их использовать в различных лечебных и профилактических целях, они безопасны, не вызывают антителозависимого усиления инфекции. При пероральном приеме специфических IgY-антител значительно уменьшаются симптомы целиакии и других патологических состояний, возникающих в ЖКТ.

Результаты испытаний IgY-антител на добровольцах

Лечебно-профилактические препараты на основе IgY-антител проходили клинические испытания во многих странах мира и показали хороший терапевтический эффект.

Ротавирусные инфекции

Ротавирусы вызывают серьезные желудочно-кишечные заболевания у детей в возрасте до 5 лет, каждый год – около 111 млн случаев гастроэнтерита, что приводит в конечном итоге к смерти 352 000–592 000 младенцев [10]. Для получения специфических IgY кур иммунизировали клиническими штаммами ротавируса ATCC VR 2273 и ATCC VR 2274 [11], полученные от кур антитела обладали способностью нейтрализовать данный вирус. При их назначении 26 детям в возрасте от 3 до 14 месяцев, у которых выявлена ротавирусная диарея, пациенты имели статистически значимое снижение потребления регидратационной жидкости, средней продолжительности диареи и средней продолжительности очищения стула от ротавируса по сравнению с контрольной группой, в которой использовались IgY от интактных птиц. X. Wang et al. провели систематический обзор и метаанализ по оценке эффективности лечения детской ротавирусной диареи специфическими антителами IgY к вирусу и пришли к выводу, что птичьи IgY способны существенно подавлять действие вируса детского энтерита [12]. В целом подход с использованием перорального препарата IgY для детей представляется безопасным и эффективным дополнением к лечению острой диареи и может использоваться в клинике.

Кариес зубов

Главная роль в развитии кариеса принадлежит бактериям *Streptococcus mutans*. Это самое распространенное хроническое заболевание человека, особенно у детей, поражающее более 93 % популяции.

Для борьбы с бактериями на зубной эмали были получены желточные антитела кур, иммунизированных *S. mutans*. Специфические IgY были охарактеризованы *in vivo* на добровольцах – детях с активным кариесом в возрасте 8–11 лет [13]. Лечение с помощью спрея для полости рта, содержащего антитела IgY против *S. mutans*, проводилось ежедневно утром и вечером в течение 30 дней. В качестве контроля выступал 0,9%-й солевой раствор. Количество клеток *S. mutans* на начало эксперимента составило 3,87 КОЕ/мл, а в конце – 1,87 КОЕ/мл, что говорит о существенном снижении концентрации патогена на зубной эмали пациентов. Таким образом, лечебный спрей с активными антителами IgY против *S. mutans* существенно подавляет адгезию и развитие патогена у детей из группы риска.

В другом эксперименте по изучению действия зубной пасты, содержащей IgY, участвовало 140 добровольцев; содержание *S. mutans* уменьшилось через 1 день (в контрольной группе — через

3 дня) и оставалось сниженным через две недели после прекращения использования зубной пасты [14]. Еще одним примером эффективности IgY в отношении уменьшения количества *S. mutans* у пациентов, проходящих лечение у ортодонта, является использование жевательных таблеток, содержащих IgY [15]. Нами получены специфические куриные антитела IgY к возбудителю стоматологического кариеса, вызванного *S. mutans*, и продемонстрирована возможность получения промышленных количеств активных IgY с высокими нейтрализующими титрами, определенными в ИФА (от 1:72 900 до 1:656 100) и *in vitro*; они могут быть использованы для производства защитного геля, жидкости для полоскания рта, аэрозоля и гигиенических таблеток для рассасывания с хорошей протективной активностью против *S. mutans* [16].

Основная причина целиакии (аутоиммунное заболевание тонкой кишки, вызываемое глютеном) – генетический дефект, из-за которого возникает чрезмерная ответная реакция. Пожизненная безглютеновая диета является единственным одобренным методом лечения. Пероральные антитела IgY против глиадина, спирторастворимой фракции глютена, – новый метод его нейтрализации, который может повысить эффективность безглютеновой диеты [17]. Эксперименты на добровольцах показали, что вводимые перорально IgY не проявляли токсичности, у большинства испытуемых отмечены как субъективные (снижение утомляемости, головной боли), так и объективные (уменьшение содержания антиглиадиновых антител классов IgA и IgG) показатели улучшения качества жизни [18].

Инфекции, вызванные *Helicobacter pylori*

H. pylori – грамотрицательная микроаэрофильная бактерия, паразитирующая в желудке, которая может вызывать гастрит, пептические язвы и лимфому желудка. Идентифицирована в 1982 г. Большая часть людей (80–85 %) заражены *H. pylori*, но не ощущают симптомов отравлений. *H. pylori* синтезирует уреазу – фермент, катализирующий синтез аммиака из мочевины и нейтрализующий микросреду в слизистой оболочке желудка [19]. Другими факторами вирулентности *H. pylori* являются белок, активирующий нейтрофилы (rHP-NAP) [20], и вакуолизирующий цитотоксин А (Vac A) [21]. Антитела IgY к этим белкам существенно снижают активность *H. pylori*. Для защиты IgY от агрессивного воздействия желудочной среды разработаны различные композиции, в том числе с использованием желатина, хитозана, альгината [22].

Уреаза *H. pylori* считается основным фактором колонизации желудка. Куры, иммунизированные очищенной уреазой, вырабатывают в желтках яиц высокоспецифичный иммуноглобулин против фермента [23, 24]. На основе этих IgY разработан функциональный питьевой йогурт, содержащий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium* spp. в качестве пробиотиков. Состав йогурта рассчитан таким образом, чтобы на один прием приходилось 2 г желтков иммунизированных кур или 20 мг IgY. У добровольцев, у которых с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста диагностировано инфицирование *H. pylori*, через 2 и 4 недели после начала приема йогурта показатели теста значительно снизились по сравнению с контрольной группой. В заключение следует отметить, что антиуреазные IgY могут смягчить симптомы гастрита, связанного с *H. pylori*, и частично ослабить активность уреазы желудка.

Аналогичные результаты получены в ходе клинических исследований с использованием куриных антител против уреазы *H. pylori*, проведенных на Тайване и в Корее [19]. Прием внутрь этих продуктов хорошо переносился и не вызывал побочных эффектов или осложнений. Полученные данные позволяют заключить, что пассивная иммунизация с использованием желточных антител против *H. pylori* в составе йогурта – удачная попытка в создании функционального продукта питания.

Ключевым фактором **андрогенной алопеции** является избыток дигидротестостерона (мужского полового гормона андрогена). M. Muthukumaran et al. иммунизировали страусов дигидротестостероном и 5 α -редуктазой [25]. Полученные антитела были использованы для приготовления фармацевтического препарата, который наносился на поверхность кожи головы пациентов ежедневно в течение трех месяцев. Продолжительность ежедневной процедуры составляла не менее 10 минут. Количество волос увеличилось на 71 %, в то время как в результате применения 5%-го раствора миноксидила – на 30 %.

Candida albicans является нормальным комменсальным членом микробиома человека, который при определенных условиях становится причиной **кандидозных** инфекций слизистых оболочек полости рта, пищевода, ЖКТ, влагалища, сосудистой системы, кожи и системных инфекций. В Китае запатентовано средство борьбы с вульвовагинальным кандидозом, представляющее собой шипучую таблетку с антителами IgY против *C. albicans*, местное (вагинальное) введение которой безопасно и эффективно [26]. Курс лечения при интравагинальном введении одной таблетки в день составляет 5 дней, при рецидиве

рующем вагините препарат может быть использован непрерывно в течение трех месяцев. В 92 из 100 клинических случаев терапия показала эффективность. Таким образом, специфические IgY могут рассматриваться в качестве нового терапевтического агента для лечения грибковых инфекций.

Угревая сыпь (**акне**) является распространенным кожным заболеванием, которое может поражать людей любого возраста. Его основным возбудителем является *Propionibacterium acnes*. Y. Tsukamoto et al. [27] изучали возможность использования желточных антител из яиц самок страуса, иммунизированных *S. aureus* и *P. acnes*, при лечении добровольцев от угревой сыпи. Отмечено, что *S. aureus* и *P. acnes* и их токсины, присутствующие в коже, являются отягчающими факторами этой патологии. Авторам удалось создать основу с высокой увлажняющей способностью, которая позволяет поддерживать функцию антител страуса в течение длительного периода времени. В ходе исследования, проведенного в дерматологических кабинетах и клиниках медицинской эстетики г. Токио, антитела против *S. aureus* и *P. acnes* из желтка страусиного яйца смешивали с косметической основой и наносили на пораженную часть тела добровольцев в концентрации 150 мкг/мл ежедневно в течение двух месяцев; использование препарата существенно уменьшало угревую сыпь в очагах поражения.

Результаты испытаний антител IgY на разных моделях *in vivo* и *in vitro*

Эксперименты на лабораторных животных на широком спектре модельных заболеваний также подтвердили эффективность и безопасность применения IgY. M. Tsukamoto et al. [28] с помощью иммуноферментного и иммуноцитохимического анализа показали, что IgY из иммунизированных страусиных яиц обладают сильной перекрестной реактивностью как к пандемическому вирусу гриппа А/Н1N1 2009, так и к вирусу свиного гриппа. Кроме того, цитопатические эффекты, вызванные заражением клеток MDCK пандемическим вирусом, значительно подавлялись при совместном культивировании с антителами IgY, что указывает на снижение вирусной инфекционности в клетках. Антитела блокируют активность нейраминидазы и избавляют клетки от вирусной инфекции.

Первая вспышка **коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2**, зафиксирована в декабре 2019 г. в г. Ухань, Китай. В разных странах мира созданы и продолжают разрабатываться вакцины против SARS-CoV-2. Существует потребность в производстве назальных

и пероральных спреев против коронавируса. S. Ge et al. [29] получили белок S1 SARS-CoV-2 путем экспрессии в *Escherichia coli* BL21. После иммунизации кур этим антигеном получены специфические IgY с титрами, определенными в ИФА 1:10 000. Авторы предполагают, что данные IgY и пассивная иммунотерапия являются доступным способом борьбы с пандемией. H. Shen et al. иммунизировали кур инактивированным SARS-CoV-2 и получили IgY, которое инактивировали живой вирус [30]. Эти антитела были использованы при приготовлении рабочих растворов для назального и перорального применения у мышей. Авторы установили, что активность антител сохранялась в носу в течение 2–4 ч, а во рту — 12–24 ч после введения. Предлагаемая схема иммунопрофилактики с использованием специфических антител к SARS-CoV-2 в виде спреев является безопасной и малозатратной мерой профилактики COVID-19.

Сальмонеллез, одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний во всем мире, вызывает опасения не только у медиков и ветеринаров, но и при промышленном производстве пищевых продуктов. Наибольшую опасность для людей и животных представляют *Salmonella typhimurium* и *S. enteritidis*, надежную защиту от них дает пассивная иммунизация с применением куриных желточных антител против сальмонелл. A. Esmailnejad et al. [31], взяв в качестве лабораторных животных самок японских перепелов, провели пассивную иммунизацию этих птиц с применением в качестве антигена *S. typhimurium* и *S. enteritidis* и получили антитела IgY с высокой специфичностью. Аналогичные результаты получены нами на курах [32]: антитела IgY, полученные от кур, иммунизированных разными серотипами сальмонелл (*S. enteritidis* и *S. typhimurium*), обеспечивали перекрестную защиту от родственных серотипов.

E. coli является грамотрицательной бактерией и резидентом нормальной кишечной флоры. Однако некоторые штаммы *E. coli* могут вызывать заболевания у людей, других млекопитающих и птиц, особое значение имеют патогенные штаммы, синтезирующие веротоксины (шига-подобные токсины, Stx). J. Fathi et al. получили поликлональные антитела IgY из яиц кур после их иммунизации штаммом *E. coli* O157:H7. Введение IgY мышам (2 мг/мышь) одновременно с инъекцией Stx приводило к повышению выживаемости животных до 100 %, в то время как вся контрольная группа погибла через 4 дня [33]. Высокий уровень IgY, таким образом, способен нейтрализовать эффекты токсина Stx, что позволяет считать их перспективным профилактическим средством от колибактериоза.

Ожоговые пациенты с множественной лекарственной устойчивостью к *Pseudomonas aeruginosa* представляет собой серьезную проблему для систем здравоохранения во всем мире. Консервативный белок внешней мембраны F (OprF) обеспечивает вирулентность бактерии. F. Norouzi et al. [34] получили куриные антитела IgY к OprF и испытали их на мышшиной ожоговой модели. Рана составляла 10–15 % от общей площади поверхности тела животного. Мышам подкожно вводили *P. aeruginosa* в область ожога, а затем нейтрализовали антителами IgY против OprF, что привело к значительному улучшению выживаемости животных (с 25 до 87,5 %) по сравнению с контрольной группой. Антитела IgY против *P. aeruginosa* позволяют удалять патогены с раневой поверхности и снижает бактериальную нагрузку у инфицированных обожженных мышшей.

Acinetobacter baumannii – грамотрицательная палочка, частая причина внутрибольничных инфекций. Она ответственна за внутрибольничный сепсис, пневмонию, инфекции кожи и мягких тканей. Исследование *in vitro* показало, что специфические IgY способны ингибировать рост лекарственно устойчивых штаммов *A. baumannii* дозозависимым образом [35]. В работе использовали дикий (местный) штамм *A. baumannii* и контрольный американский штамм ATCC BAA1605. Антимикробная активность двух видов IgY, полученных против *A. baumannii*, была сопоставима с эффективностью цефоперазона/сульбактама. Оба препарата IgY в дозе 20 мг/мл приводили к значительному ингибированию размножения *A. baumannii* в течение 24 ч после введения. Белок, ассоциированный с биопленкой (Var) *A. baumannii*, играет важную роль в ее созревании и поддержании. Исследование на мышшиной модели пневмонии показало 83 % выживаемости в группе животных, иммунизированных внутримышечной инъекцией рекомбинантного белка Var из *A. baumannii*, в то время как все контрольные мышши, получавшие только бактерии, пали в течение первых 24 ч [36]. Результаты показывают, что специфический анти-Var IgY может предотвратить образование биопленки *A. baumannii* и снизить смертность от легочной инфекции, вызванной *A. baumannii*.

Ботулизм у человека – это опасное отравление, вызываемое в основном ботулиническими нейротоксинами. Эффективным противоядием являются антитела лошади, точнее, их гамма-глобулиновая фракция, представляющая собой Fab-фрагменты антител. Но эти препараты в некоторых случаях могут вызвать осложнения, например, сывороточную болезнь, анафилакти-

ческий шок. Z. You et al. [37] синтезировали генно-инженерный белок, представляющий собой тяжелую цепь ботулотоксина (BoNT/B), и испытали куриные антитела, полученные против этого белка, в тесте нейтрализации на мышшиной модели. Заражение мышшей проводили внутрибрюшинно в дозе BoNT/B $4 \times LD_{50}$, через 1,5 ч внутрибрюшинно вводили специфические антитела IgY. Дозы от 2,5 до 5 нг/мышшь приводили к частичной защите животных, а доза 10 нг/мышшь полностью отменяла их гибель. Похожий результат был получен в группах, получавших IgY внутрижелудочно: частичная защита отмечена в группах, получавших возрастающую дозу антител IgY (от 25 до 50 мкг/мышшь), и все мышши, получавшие 100 мкг/мышшь IgY, выжили. Полученные результаты говорят о том, что IgY-антитела против ботулинических нейротоксинов являются эффективным средством нейтрализации этих токсинов даже при внутрижелудочном введении.

IgY-антитела, наработанные против *C. albicans*, ингибировали образование и рост биопленок в жидких средах, а также адгезию бактерий к материалам зубных протезов, эпителиальным клеткам ротовой полости человека и клеткам карциномы глотки человека [38]. Кроме того, наблюдалась перекрестная реактивность с другими подвидами *Candida*, такими как *C. glabrata*, это позволяет предположить, что IgY к *C. albicans* можно использовать для предотвращения распространения различных штаммов *Candida*. На экспериментальной модели кандидоза мышшей показано, что пероральное введение IgY против *C. albicans* защищало от гибели инфицированных животных, предотвращало колонизацию *C. albicans* и последующее развитие поражений почек и языка [39].

Отравления, вызванные укусами ядовитых животных

C. Phisalix, G. Bertrand и A.O. Calmette в 1894 г. установили, что сыворотка крови млекопитающих после многократного введения токсина змеиного яда становится способной его инактивировать [40, 41]. Эта идея используется до настоящего времени, а в качестве доноров выступают лошади. Но применение такого антидота может привести к аллергии, активации комплемента и к сывороточной болезни. Использование же птичьих IgY существенно снижает проявление этих нежелательных процессов. V.Y.N. Chiou иммунизировал уток инактивированными ядами кобры и крайта, из яиц извлекал укороченные IgY (ΔFc) антитела против токсинов и в тесте нейтрализации *in vivo* показал их высокую эффективность [42]. Таким образом, укороченные утиные антитела IgY

(ΔFc) являются ценными иммуноглобулинами для изготовления противоядий.

C. Bello et al. после иммунизации двух самок страуса пулом ядов гремучих змей Венесуэлы *Crotalus durissus cumanensis*, *C. vegrandis*, *C. durissus ruruima* и *C. pifanorum* получили IgY-антитела, обладающие высокой нейтрализующей активностью против токсинов [43]; полученные результаты указывают на то, что антитела из страусиных яиц могут быть полезными в качестве терапевтического препарата для лечения укусов змей у людей, крупного рогатого скота и домашних животных.

A. Alvarez et al. [44] получили куриные желточные антитела против токсинов яда скорпионов, которые обладали более высокой активностью, чем лошадиные антитела IgG. Нейтрализацию летальности оценивали путем предварительного инкубирования яда вместе с противоядием перед тестированием. Иммунореактивность IgY продемонстрирована методом вестерн-блоттинга, который показал, что антитела, предварительно абсорбированные с ядом *Tityus caripitensis*, не распознавали белки яда. Эти результаты подтверждают возможность использования птичьих IgY в качестве альтернативы традиционной противоядной терапии с использованием лошадиных сывороток. T.J. Hwang et al. [45] получали антитела IgY против меллитина и фосфолипазы A2, основных компонентов пчелиного яда. Эффективность IgY по нейтрализации летальной активности оценивалась на мышинной модели. Авторами подтверждена возможность производства противоядий на основе IgY, пригодных для лечения отравлений от множественных укусов пчел.

К воспалительным заболеваниям кишечника относятся язвенный колит и болезнь Крона. Клинические испытания показали, что внутривенное введение моноклональных антител к ФНО-α является эффективным способом лечения болезни Крона. Не менее интересна и пероральная терапия указанных заболеваний антителами IgY к ФНО-α, которая способна уменьшить системные побочные эффекты, устранить неудобства и затраты, связанные с инфузионным введением препаратов. K.L. Worledge et al. [46] провели тестирование пероральных птичьих IgY к ФНО-α на модели острого и хронического колита у крыс. Эффективность лечения оценивали по изменению массы, морфологии и гистологии толстой кишки, активности миелопероксидазы тканей в сравнении с эффективностью сульфасалазина и дексаметазона. Обнаружено, что пероральное введение IgY к ФНО-α значительно уменьшало

воспалительные процессы на обеих моделях заболевания и оказалось более эффективным, чем применение препаратов сравнения. Пероральная доставка птичьих IgY к ФНО-α является эффективным способом лечения экспериментального колита.

Обсуждение

Популярность использования желточных антител в научных и практических приложениях постоянно увеличивается. Это направление привлекает не только исследователей, но и инвесторов. Хотя первая публикация об IgY-технологиях появилась в 1893 г., первая монография о птичьих антителах опубликована лишь в 2001 г. [47]. Один из авторов данной книги, R. Schade, полагает, что ограниченное применение желточных антител связано с дефицитом практического опыта и данных по IgY. Но уже на момент издания следующей монографии, в 2021 г., количество публикаций утроилось [48, 49].

Наблюдается расширение промышленного производства IgY. В мире работают 27 компаний, занимающихся производством биотерапевтических препаратов IgY [50]. Уже 80 коммерческих продуктов для медицины находятся на разных стадиях разработки. Исследователи продолжают изучать полезные свойства IgY, а коммерческие компании разрабатывают эффективные технологии по извлечению желточных антител и сопутствующих биологически активных субстанций из яиц птиц. Мир столкнулся с рядом биологических угроз, в частности, с быстро распространяющимися респираторными пандемиями. Именно желточные антитела птиц могут быть получены и использованы через месяц после иммунизации целевым патогеном, что несравнимо по времени с получением вакцин.

IgY-технологии активно развиваются в странах ближнего зарубежья. Так, например, в двух институтах Белоруссии (Минск, Витебск) уже созданы лечебные IgY-препараты для ветеринарии. В Азербайджане (Баку) и Узбекистане (Самарканд) несколько групп ученых работают над созданием препаратов для ветеринарии на основе IgY-технологий. Эти факты говорят о том, что в РФ отмечено существенное отставание от лидеров IgY-технологий. Настоящий обзор имеет целью побудить отечественных исследователей обратить внимание на данное перспективное направление, продукты которого могут стать серьезным препятствием в распространении инфекций и обеспечении биологической безопасности населения РФ.

Список литературы/ References

- Behring E., Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1890;16(49):1113–1114. doi: 10.1055/s-0029-1207589
- Behring E., Kitasato S. On the development of diphtheria and tetanus immunity in animals. *Deutsche Medizinische Wochenschrift = German Medical Weekly.* 1890;16(49):1113–1114. [In German]. doi: 10.1055/s-0029-1207589
- Klemperer F. Über natürliche Immunität und ihre Verwertung für die Immunisierungstherapie. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1893;31:356–382. doi: 10.1007/BF01832882
- Klemperer F. On natural immunity and its use in immunization therapy. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie = Archives of Experimental Pathology and Pharmacology.* 893;31:356–382. [In German]. doi: 10.1007/BF01832882
- Lanzarini N.M., Bentes G.A., Volotão E.M., Pinto M.A. Use of chicken immunoglobulin Y in general virology. *J. Immunoassay Immunochem.* 2018;39(3):235–248. doi: 10.1080/15321819.2018.1500375
- Leiva, C.L., Gallardo M.J., Casanova N., Terzolo H., Chacana P. IgY-technology (egg yolk antibodies) in human medicine: A review of patents and clinical trials. *Int. Immunopharmacol.* 2020;81:106269. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106269
- Larsson A., Bålöw R.M., Lindahl T.L., Forsberg P.O. Chicken antibodies: Taking advantage of evolution – A review. *Poult. Sci.* 1993;72(10):1807–1812. doi: 10.3382/ps.0721807
- Schade R., Pfister C., Halatsch R., Henklein P. Polyclonal IgY antibodies from chicken egg yolk – an alternative to the production of mammalian IgG type antibodies in rabbits. *Altern. Lab. Anim.* 1991;19(4):403–419. doi: 10.1177/026119299101900404
- Guss B.M., Eliasson M., Olsson A., Uhlén M., Frej A.K., Jörnvall H., Flock J.I., Lindberg M. Structure of the IgG-binding regions of streptococcal protein G. *EMBO J.* 1986;5(7):1567–1575. doi: 10.1002/j.1460-2075.1986.tb04398.x
- Fischer M., Hlinak A. The lack of binding ability of staphylococcal protein A and streptococcal protein G to egg yolk immunoglobulins of different fowl species (short communication). *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2000;113(3):94–96.
- Björck L. Protein L. A novel bacterial cell wall protein with affinity for Ig L chains. *J. Immunol.* 1988;140(4):1194–1197.
- Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003;9(5):565–572. doi: 10.3201/eid0905.020562
- Rahman S., Higo-Moriguchi K., Htun K.W., Taniguchi K., Icatlo F.C.Jr., Tsuji T., Kodama Y., van Nguyen S., Umeda K., Oo H.N., Myint Y.Y., Htut T., Myint S.S., Thura K., Thu H.M., Fatmawati N.N.D., Oguma K. Randomized placebo-controlled clinical trial of immunoglobulin Y as adjunct to standard supportive therapy for rotavirus-associated diarrhea among pediatric patients. *Vaccine.* 2012;30(31):4661–4669. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.091
- Wang X., Song L., Tan W., Zhao W. Clinical efficacy of oral immunoglobulin Y in infant rotavirus enteritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16100. doi: 10.1097/MD.00000000000016100
- Hatta H., Tsuda K., Ozeki M., Kim M., Yamamoto T., Otake S., Hirasawa M., Katz J., Childers N.K., Michalek S.M. Passive Immunization against dental plaque formation in humans: effect of a mouth rinse containing egg yolk antibodies (IgY) specific to *Streptococcus mutans*. *Caries Res.* 1997;31(4):268–274. doi: 10.1159/000262410
- Chi Z.B., Gao Y.X., Pan Y., Zhang B., Feng X.P. The inhibitive effect of IgY toothpaste against oral *Streptococcus mutans*. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2004;13(4):256–258. [In Chinese].
- Muthukumar M., Jayaprakash J., Aranganal P., Mahalakshmi K. Efficacy of immunoglobulin Y chewable tablets on *Streptococcus mutans* count in patients undergoing orthodontic treatment. *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 2024;17(3):265–269. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2774
- Каплин В.С., Каплина О.Н. Применение IgY-технологии для профилактики и лечения кариеса, вызванного *Streptococcus mutans*. *Соврем. стоматол.* 2020;(3):39–42.
- Kaplin V.S., Kaplina O.N. Application of IgY-technology for prevention and treatment caries caused by *Streptococcus mutans*. *Sovremennaya stomatologiya = Modern dentistry.* 2020;(3):39–42. [In Russian].
- Gujral N., Suh J.W., Sunwoo H.H. Effect of anti-gliadin IgY antibody on epithelial intestinal integrity and inflammatory response induced by gliadin. *BMC Immunol.* 2015;16:41. doi: 10.1186/s12865-015-0104-1
- Sample D.A., Sunwoo H.H., Huynh H.Q., Rylance H.L., Robert C.L., Xu B.W., Kang S.H., Gujral N., Dieleman L.A. AGY, a novel egg yolk-derived anti-gliadin antibody, is safe for patients with celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 2017;62(5):1277–1285. doi: 10.1007/s10620-016-4426-5
- Horie K., Horie N., Abdou A.M., Yang J.O., Yun S.S., Chun H.N., Park C.K., Kim M., Hatta H. Effect of functional drinking yogurt containing specific egg yolk immunoglobulin on *Helicobacter pylori* in humans. *J. Dairy Sci.* 2004;87(12):4073–4079. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(04)73549-3
- Borhani K., Mobarez A.M., Khabiri A.R., Behmanesh M., Khoramabadi N. Inhibitory effects of rHP-NAP IgY against *Helicobacter pylori* attachment to

AGS cell line. *Microb. Pathog.* 2016;97:231–235. doi: 10.1016/j.micpath.2016.06.004

21. Hong K.S., Ki M.R., Ullah H.M.A., Lee E.J., Kim Y.D., Chung M.J., Elfadl A.K., Park J.K., Jeong K.S. Preventive effect of anti-VacA egg yolk immunoglobulin (IgY) on *Helicobacter pylori*-infected mice. *Vaccine*. 2018;36(3):371–380. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.082

22. Reilly R.M., Domingo R., Sandhu J. Oral delivery of antibodies. Future pharmacokinetic trends. *Clin. Pharmacokinet.* 1997;32(4):313–323. doi: 10.2165/00003088-199732040-00004

23. Suzuki H., Nomura S., Masaoka T., Goshima H., Kamata N., Kodama Y., Ishii H., Kitajima M., Nomoto K., Hibi T. Effect of dietary anti-*Helicobacter pylori*-urease immunoglobulin Y on *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(1):185–192. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02027.x

24. Abdou A.M., Ahmed M.M.E., Yamashita Y., Kim M. Immunoglobulin: A natural way to suppress *Helicobacter pylori* in humans. *Health*. 2014;6(8):781–791. doi: 10.4236/health.2014.68100

25. Tsukamoto Y., Hendler B., Greenberg S., Epstein C. The Efficacy of ostrich antibodies to dihydrotestosterone and 5 α -reductase in the restoration of hair growth. *Health*. 2019;11(10):1320–1330. doi: 10.4236/health.2019.1110101

26. Yingyuan Fu. Specific effervescent tablet against *Candida albicans* IgY. Patent 100484572C CN; published 06.05.2009.

27. Tsukamoto Y., Maeda O., Shigekawa G., Greenberg S., Hendler B. Ostrich antibody and its application to skin diseases, a review and case report. *Health*. 2018;10(10):1357–1370. doi: 10.4236/health.2018.1010105

28. Tsukamoto M., Hiroi S., Adachi K., Kato H., Inai, M., Konishi I., Tanaka M., Yamamoto R., Sawa M., Handharvani E., Tsukamoto Y. Antibodies against swine influenza virus neutralize the pandemic influenza virus A/H1N1. *Mol. Med. Rep.* 2011;4(2):209–214. doi: 10.3892/mmr.2011.410

29. Ge S., Wu R., Zhou T., Liu X., Zhu J., Zhang X. Specific anti-SARSCoV-2 S1 IgY-scFv is a promising tool for recognition of the virus. *AMB Express*. 2022;12(1):18. doi: 10.1186/s13568-022-01355-4

30. Shen H., Cai Y., Zhang H., Wu J., Ye L., Yang P., Lin X., Jiang S., Liao M. Anti-SARSCoV-2 IgY isolated from egg yolks of hens immunized with inactivated SARSCoV-2 for immunoprophylaxis of COVID-19. *Viol. Sin.* 2021;36(5):1080–1082. doi: 10.1007/s12250-021-00371-1

31. Esmailnejad A., Abdi-Hachesoo B., Nasab E.H., Shakoori M. Production, purification, and evaluation of quail immunoglobulin Y against *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis*. *Mol. Immunol.* 2019;107:79–83. doi: 10.1016/j.molimm.2019.01.012

32. Гаджиев И.М. Исследование на мышинной модели возможности перекрестной иммунологической защиты от сальмонеллеза желточными антителами класса у, специфичными против разных серологических типов возбудителя. *Эпидемиол. и инфекц. болезни*. 2025;30(1):33–38. doi: 10.51620/3034-1981-2025-30-1-33-38

Hajiyev I.M. Analysis of possibility of crossed immunological protection from salmonellosis with application of yolk antibodies of y class directed specifically to distinct serological types of pathogens on murine model. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2025;30(1):33–38. [In Russian]. doi: 10.51620/3034-1981-2025-30-1-33-38

33. Fathi J., Ebrahimi F., Nazarian S., Hajizade A., Malekzadegan Y., Abdi A. Production of egg yolk antibody (IgY) against shiga-like toxin (stx) and evaluation of its prophylaxis potency in mice. *Microb. Pathogs*. 2020;145:104199. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104199

34. Norouzi F., Behrouz B., Ranjbar M., Gargari S.L.M. Immunotherapy with IgY antibodies toward outer membrane protein F protects burned mice against *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Immunol. Res.* 2020;2020:7840631. doi: 10.1155/2020/7840631

35. Shi H., Zhu J., Zou B., Shi L., Du L., Long Y., Wang H., Xu H., Zhen Y., Sun L. Effects of specific egg yolk immunoglobulin on pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biomed. Pharmacother.* 2017;95:1734–1742. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.112

36. Ranjbar A., Rasooli I., Jahangiri A., Ramezanzadeh F. Specific egg yolk antibody raised to biofilm associated protein (Bap) is protective against murine pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Sci. Rep.* 2022;12(1):12576. doi: 10.1038/s41598-022-16894-w

37. You Z., Yang H., Xin W., Kang L., Gao S., Wang J., Zhang T., Wang J. Preparation of egg yolk antibodies against BoNT/B and their passive protection in mouse models. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014;10(8):2321–2327. doi: 10.4161/hv.29433

38. Fujibayashi T., Nakamura M., Tominaga A., Satoh N., Kawarai T., Narisawa N., Shinozuka O., Watanabe H., Yamazaki T., Senpuku H. Effects of IgY against *Candida albicans* and *Candida* spp. Adherence and biofilm formation. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2009;62(5):337–342. doi: 10.7883/yoken.JJID.2009.337

39. Ibrahim el-S.M., Rahman A.K., Isoda R., Umeda K., van Sa N., Kodama Y. *In vitro* and *in vivo* effectiveness of egg yolk antibody against *Candida albicans* (anti-CA IgY). *Vaccine*. 2008;26(17):2073–2080. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.02.046

40. Phisalix C., Bertrand G. Sur la propriété antitoxique du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. *CR. Soc. Biol.* 1894;46:111–113.

Phisalix C., Bertrand G. On the antitoxic properties of the blood of animals vaccinated against viper

venom. *Comptes Rendus Biologies = Biology Reports*. 1894;46:111–113. [In French].

41. Calmette A. L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents, et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. *CR. Soc. Biol.* 1894;46:120–124.

Calmette A. Artificial immunization of animals against snake venom, and experimental therapy for venomous bites. *Comptes Rendus Biologies = Biology Reports*. 1894;46:120–124. [In French].

42. Chiou V.Y. The development of IgY (DeltaFc) antibody based neuro toxin antivenoms and the study on their neutralization efficacies. *Clin. Toxicol.* 2008;46(6):539–544. doi: 10.1080/15563650701771973

43. Bello C., Torrico F., Jiménez J.C., Cepeda M.V., López M.A., Rodríguez-Acosta A. A new approach of immunotherapy against *Crotalus snakes* envenoming: ostrich (*Struthio camelus*) egg yolk antibodies (IgY-technology). *Invest. Clín.* 2022;63(1):57–69. doi: 10.54817/IC.v63n1a05

44. Alvarez A., Montero Y., Jimenez E., Zerpa N., Parrilla P., Malavé C. IgY antibodies anti-Tityus caripitensis venom: purification and neutralization efficacy. *Toxicon*. 2013;74:208–214. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.08.058

45. Hwang T.J., Lee S.B., Gwon G.R. An experimental study on production of egg yolk antibody (IgY)

against bee venom. *J. Pharmacopuncture*. 2001;4(2):5–15. doi: 10.3831/KPI.2001.4.2.005

46. Worledge K.L., Godiska R., Barrett T.A., Kink J.A. Oral administration of avian tumor necrosis factor antibodies effectively treats experimental colitis in rats. *Dig. Dis. Sci.* 2000;45(12):2298–2305. doi: 10.1023/a:1005554900286

47. Schade R., Behn I., Erhard M., Hlinak A., Staak C. Chicken egg yolk antibodies, production and application: IgY-technology. Berlin, Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2001. 255 p. doi: 10.1007/978-3-662-04488-9

48. Zhang X.Y., Vieira-Pires R.S., Morgan P.M., Schade R. IgY-technology: Production and application of egg yolk antibodies: Basic knowledge for a successful practice. Cham: Springer International Publishing, 2021. 313 p. doi: 10.1007/978-3-030-72688-1

49. Wu R., Yakhkeshi S., Zhang X. Scientometric analysis and perspective of IgY technology study. *Poult. Sci.* 2022;101(4):101713. doi: 10.1016/j.psj.2022.101713

50. Zhang X., Isah M.B., Dang M., Morgan P.M., Sienczyk M., Bradley D., Chacana P. IgY technology: theory, technical aspects, applications, and innovations. *Front. Immunol.* 2023;14:1267926. doi: 10.3389/fimmu.2023.1267926

Сведения об авторах:

Каплина Ольга Николаевна, ORCID: 0000-0001-8624-4767, e-mail: kaplina_on@vector.nsc.ru

Гаджиев Ильтифат, к.в.н., ORCID: 0009-0006-8682-1863, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Каплин Владимир Сергеевич, к.б.н., ORCID: 0009-0006-2648-2708, e-mail: kaplinvladimir22@gmail.com

Information about the authors:

Olga N. Kaplina, ORCID: 0000-0001-8624-4767, e-mail: kaplina_on@vector.nsc.ru

Iltifat Hajiyev, candidate of veterinary sciences, ORCID: 0009-0006-8682-1863, e-mail: gadjiev1956@yandex.ru

Vladimir S. Kaplin, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0006-2648-2708, e-mail: kaplinvladimir22@gmail.com

Поступила в редакцию 21.07.2025

Принята к публикации 02.03.2026

Received 21.07.2025

Accepted 02.03.2026

Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе ревматических заболеваний

В.С. Овчинников¹, П.В. Севастьянов¹, О.С. Боева², М.А. Королев¹

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

² НИИ клинической и фундаментальной иммунологии

630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, корп. 201

Резюме

Цель исследования – систематизировать современные данные о роли врожденных лимфоидных клеток (ИЛС) в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, системный склероз и системная красная волчанка. **Материал и методы.** Проведен систематический обзор литературы из баз данных PubMed, Scopus и eLIBRARY.RU. Использовались ключевые слова: «врожденные лимфоидные клетки», «ИЛС», «ревматоидный артрит», «псориатический артрит», «спондилоартрит», «системный склероз», «системная красная волчанка». В обзоре представлена актуальная информация о роли различных субпопуляций ИЛС в патогенезе ревматических заболеваний, поддержании активности хронического воспаления в суставах и других органах-мишенях, участии ИЛС в регуляции патологического ремоделирования костной и хрящевой ткани, об их фенотипической и функциональной пластичности. Обсуждены перспективы терапевтического воздействия на ИЛС при помощи ингибиторов провоспалительных цитокинов и янус-киназы. **Заключение.** ИЛС играют важную роль в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, системный склероз, системная красная волчанка. ИЛС регулируют воспаление и иммунный ответ, влияя на разрушение суставной ткани и остеокластогенез, при определенных условиях могут адаптироваться к изменениям микросреды, что открывает возможности для разработки таргетных терапевтических подходов. Применение препаратов, воздействующих на ИЛС, таких как ингибиторы сигнального пути JAK-STAT и антагонисты IL-17, показало обнадеживающие результаты, что делает перспективным разработку методов воздействия на данную субпопуляцию иммунных клеток. Однако необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов действия ИЛС и совершенствования терапевтических подходов.

Ключевые слова: врожденные лимфоидные клетки, ревматоидный артрит, псориатический артрит, спондилоартрит, системный склероз, системная красная волчанка.

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 (тема FWNR-2025-0015).

Автор для переписки. Овчинников В.С., e-mail: ovch.v.s@mail.ru

Для цитирования. Овчинников В.С., Севастьянов П.В., Боева О.С., Королев М.А. Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе ревматических заболеваний. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):21–31. doi: 10.18699/SSMJ20260203

The role of innate lymphoid cells in the pathogenesis of rheumatic diseases

V.S. Ovchinnikov¹, P.V. Sevastyanov¹, O.S. Boeva², M.A. Korolev¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics of SB RAS

630060, Novosibirsk, Arbusova st., 6

² Research Institute of Clinical and Fundamental Immunology
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya st., 14, block 201

Abstract

The aim of the study is to systematize current data on the role of innate lymphoid cells (ILC) in the pathogenesis of rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, systemic sclerosis, and systemic lupus erythematosus. **Material and methods.** A systematic review of the literature was conducted using data from PubMed, Scopus, and eLIBRARY.RU databases. The following keywords were used: «innate lymphoid cells», «ILC», «rheumatoid arthritis», «psoriatic arthritis», «spondyloarthritis», «systemic sclerosis», «systemic lupus erythematosus». This review presents up-to-date information on the role of various ILC subpopulations in the pathogenesis of rheumatic diseases, the maintenance of chronic inflammation in joints and other target organs, the involvement of ILC in the regulation of pathological remodeling of bone and cartilage tissue, as well as the phenotypic and functional plasticity of ILC. The perspectives of therapeutic modulation of ILC using inhibitors of pro-inflammatory cytokines and Janus kinases (JAK inhibitors) are discussed. **Conclusions.** ILC play a crucial role in the pathogenesis of rheumatological diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, systemic sclerosis, and systemic lupus erythematosus. ILC regulate inflammation and the immune response, affecting joint tissue destruction and osteoclastogenesis. Under certain conditions, ILC can adapt to changes in the microenvironment, offering opportunities for the development of targeted therapeutic approaches. The use of drugs targeting ILC, such as JAK-STAT and IL-17 inhibitors, has shown encouraging results, making it a promising avenue for therapeutic interventions aimed at this immune cell subpopulation. However, further research is needed to deepen the understanding of ILC mechanisms and refine therapeutic strategies.

Key words: innate lymphoid cells, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the state task of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Project FWNR-2025-0015).

Correspondence author. Ovchinnikov V.S., e-mail: ovch.v.s@mail.ru

Citation. Ovchinnikov V.S., Sevastyanov P.V., Boeva O.S., Korolev M.A. The role of innate lymphoid cells in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):21–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260203

Введение

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) представляют собой группу клеток, родственных по происхождению Т-лимфоцитам, но не обладающих линейно-специфическими антигенами. Ключевые молекулы и маркеры, которые часто ассоциируются с различными подтипами ILC, включают NKp44, CD127, CD117 (общие для всех групп), CRTH2 для ILC2, ROR γ t и IL-7R α для ILC3. В настоящее время принято выделять три основные группы ILC – ILC1, ILC2 и ILC3, дополнительно описаны лимфоидные клетки-индукторы (LTi) и регуляторные ILC (ILCreg) [1, 2].

ILC1 характеризуются экспрессией транскрипционного фактора T-bet и продукцией IFN- γ , принимают участие в иммунном ответе против внутриклеточных патогенов, усиливают воспалительные процессы за счет активации макрофагов и стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, включая TNF- α и IL-12 [3–5]. ILC2 экспрессируют факторы GATA-3 и ROR α , синте-

зируют цитокины IL-4, IL-5, IL-13 и амфирегулин. Они играют важную роль в восстановлении тканей, способствуют активации регуляторных Т-клеток и тормозят активность воспалительных макрофагов, ограничивая развитие воспаления [2, 5–7]. ILC3 участвуют в продукции IL-17A, IL-17F, IL-22 и GM-CSF, экспрессируют транскрипционный фактор ROR γ t, активируют фибробластоподобные синовиоциты, стимулируют остеокластогенез, способствуют усилению воспаления и деградации суставной ткани при ревматоидном артрите [5, 8, 9].

Каждая из перечисленных популяций обладает выраженной пластичностью. Под влиянием факторов микросреды (цитокины, хемокины и другие сигнальные молекулы, взаимодействия между клетками и внеклеточным матриксом) они способны изменять свой фенотип и функциональную направленность, приобретая черты других подтипов ILC, тем самым усиливая или, наоборот, ослабляя воспалительную реакцию [10].

В последнее время все больше литературных данных указывает на участие ИЛС в патогенезе различных воспалительных заболеваний, в том числе ревматических. Цель исследования – систематизировать современные данные о роли ИЛС в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), аксиальный спондилоартрит (акс-СПА), системный склероз (ССД) и системная красная волчанка (СКВ).

Материал и методы

Проведен систематический обзор литературы из баз данных PubMed, Scopus и eLIBRARY.RU, опубликованной в период с 2010 по 2025 г. Использовались ключевые слова: «врожденные лимфоидные клетки», «ИЛС», «ревматоидный артрит», «псориатический артрит», «спондилоартрит», «системный склероз», «системная красная волчанка». Включены работы, анализирующие изменения в составе и активности субпопуляций ИЛС при ревматических заболеваниях, а также клинические исследования, оценивающие эффективность и безопасность таргетного воздействия на различные субпопуляции ИЛС. Исключены исследования, изучающие ИЛС при неревматических заболеваниях. Всего проанализировано 47 источников литературы.

Врожденные лимфоидные клетки при РА

РА – хроническое воспалительное заболевание аутоиммунной природы, поражающее синовиальные оболочки суставов. Заболевание характеризуется прогрессирующей деструкцией суставов, которая приводит к ранней инвалидизации пациентов при отсутствии адекватного лечения. Долгое время ключевым фактором в развитии РА считались врожденные и приобретенные нарушения в адаптивном иммунитете – дисбаланс Т-клеток CD4+, повышенная активность В-лимфоцитов и образование аутоантител, включая ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированным белкам [11]. Благодаря современным исследованиям все больше внимания уделяется роли ИЛС в патогенезе РА. Клетки реагируют на сигналы стресса, продуцируют широкий спектр цитокинов и отличаются высокой пластичностью, что позволяет им быстро адаптироваться к изменениям микро-среды (состав цитокинов, хемокинов, сигнальных молекул, а также характер их взаимодействия с внеклеточным матриксом) и активно участвовать как в запуске, так и в поддержании воспаления [9, 10, 12].

Участие ИЛС в патогенезе РА

Комплексное исследование образцов периферической крови, синовиальной жидкости и суставных тканей у пациентов с РА и на экспериментальных моделях РА выявило выраженные изменения в составе и активности субпопуляций ИЛС на разных этапах заболевания. Показано, что у пациентов с активным РА в периферической крови численность ИЛС1 и ИЛС3 увеличивается, в то время как уровень ИЛС2 снижается. Количество клеток ИЛС1 показало прямую корреляцию с индексом активности заболевания DAS28, т. е. его повышение клеток ассоциируется с увеличением воспалительной активности и тяжестью клинического течения заболевания. Уровень ИЛС2 продемонстрировал обратную зависимость от активности болезни: возрастание числа этих клеток связано с уменьшением выраженности воспаления и снижением активности заболевания. Эти данные указывают на возможную роль ИЛС1 в усилении воспаления при РА, в то время как ИЛС2 могут иметь регулирующее или противовоспалительное влияние [5, 7, 13].

Похожие результаты представлены Т. Wang et al., показавшими, что по мере роста активности РА в периферической крови увеличивается число Th17-клеток, ИЛС3 и ИЛС1, уровень провоспалительных медиаторов IL-17A, IL-22 и IFN- γ , а количество Treg-клеток и ИЛС2, напротив, снижается [2]. А. Takaki-Kuwahara et al. описали накопление ИЛС3 CCR6+ в воспаленной синовиальной оболочке, эти клетки секретировали IL-17 и IL-22, усиливая местное воспаление и способствуя разрушению суставной ткани [8]. На модели коллаген-индуцированного артрита у мышей показано, что увеличение количества ИЛС2 сопровождается ослаблением воспалительного ответа и снижением степени костной деструкции. Стимуляция этих клеток цитокинами IL-25 и IL-33 оказалась эффективной в подавлении клинических проявлений артрита [6].

По данным F. Yang et al., увеличение количества ИЛС1 совпадает с более выраженным воспалением в суставах у пациентов с РА (пропорция ИЛС1 положительно коррелировала с активностью заболевания и воспаления). При снижении числа ИЛС2 наблюдалось ухудшение состояния больного, свидетельствующее о снижении регуляторных функций иммунной системы и неспособности контролировать воспаление, что связано с потерей их противовоспалительного эффекта, обусловленного продукцией цитокинов, таких как IL-4 и IL-5 [13].

Пластичность ILC и стадийность воспаления

ILC обладают клеточной пластичностью, т. е. способны менять фенотип в зависимости от влияния микросреды [4]. Например, под действием IL-12 ILC3 могут трансформироваться в ILC1, что усиливает выработку IFN- γ и усугубляет воспаление [12, 14]. C. de Pasquale et al. описывают изменения фенотипа ILC в зависимости от стадии воспаления, уровня цитокинов (IL-12, IL-23 и IL-33) и ростовых факторов в тканях, а также их взаимодействия с другими клетками [3]. Такая пластичность наблюдается в слизистых оболочках, а также в воспаленных суставах при аутоиммунных заболеваниях, таких как остеоартрит и болезнь Крона. Взаимодействие ILC с другими клетками, такими как дендритные клетки и Т-лимфоциты, позволяет модулировать воспалительный процесс и обеспечивать поддержание гомеостаза в тканях. Пластичность ILC рассматривается как основа для новых противовоспалительных стратегий, в качестве потенциальных мишеней предложены цитокины (IL-10, IL-12, IL-23), а также молекулы, участвующие в миграции и активации этих клеток [3]. Также известно, что препараты, подавляющие JAK-STAT-сигнальный путь (например, тофацитиниб), снижают продукцию IFN- γ и одновременно модифициру-

ют активность ILC1, ослабляя их участие в воспалении [14].

Взаимодействие с другими иммунными клетками

ILC не действуют изолированно – они формируют тесные связи с другими участниками иммунного ответа. Так, ILC3 стимулируют фибробластоподобные синовиоциты с помощью IL-22 и GM-CSF, что приводит к усиленной продукции хемокинов и притоку моноцитов и нейтрофилов в очаг воспаления [3, 8, 9]. ILC2 ограничивают воспаление: они активируют Treg-клетки и уменьшают активность макрофагов. В исследовании Y. Omata и соавт. показано, что при росте уровня ILC2 снижается продукция IL-1 β и уменьшается клеточная инфильтрация воспаленной ткани [6]. Именно регулирующая функция ILC2 делает их потенциальной мишенью для терапии, направленной на балансировку иммунного ответа [1].

Перспективы терапии

Понимание роли ILC в патогенезе РА позволяет начать поиск новых подходов в терапии РА. Подавление провоспалительных функций ILC1 и ILC3, наряду с активацией противовоспалительных ILC2, может стать перспективной стратегией контроля РА. Применение ингибиторов JAK-STAT, таких как тофацитиниб, показало свою эффективность в регуляции активности ILC и

Основные функции субпопуляций ILC при ревматоидном артрите [2, 6, 7, 13, 14]

Key functions of ILC subpopulations in rheumatoid arthritis [2, 6, 7, 13, 14]

Параметр	ILC1	ILC2	ILC3
Транскрипционные факторы	T-bet	GATA-3, ROR α	ROR γ t
Основные продуцируемые цитокины	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17A, IL-22
Функциональная аналогия	Th1-клетки	Th2-клетки	Th17-клетки
Роль в патогенезе РА	Усиление воспаления, активация макрофагов и секреции провоспалительных цитокинов (IFN- γ)	Снижение воспаления, поддержка Treg, подавление активности макрофагов (через IL-4/IL-13)	Поддержание хронического воспаления, стимулирование остеокластогенеза и разрушение тканей (через IL-17, IL-22)
Пластичность	Возможность дифференцировки из ILC3	Ограниченная пластичность; возможен переход в ILC1 при воспалении	Способность превращаться в ILC1 под действием провоспалительных стимулов
Ассоциация с активностью заболевания	Повышение при высокой активности заболевания	Повышение при снижении активности заболевания, обратная корреляция с DAS28	Повышение в активной фазе заболевания, вовлеченность в суставную деструкцию
Терапевтический потенциал	Потенциальная мишень для терапии JAK-ингибиторами (например, тофацитинибом)	Потенциальный противовоспалительный агент, перспективен для индукции ремиссии	Цель для иммуносупрессивной терапии для блокирования IL-17 / IL-22

уменьшении воспалительных процессов [14]. В доклинических исследованиях активация ILC2 с помощью IL-25 и IL-33 способствовала угнетению воспаления, а также уменьшению разрушения суставных тканей [6, 15]. Полученные данные подтверждают, что терапевтическое воздействие на ILC является перспективным направлением для разработки индивидуализированных методов лечения РА, направленных на ключевые иммунные механизмы этого заболевания. Сводная информация по функциям различных субпопуляций ILC при РА представлена в таблице.

Таким образом, современные данные подтверждают роль дисбаланса субпопуляций ILC в патогенезе РА. Также важную роль играет пластичность ILC, позволяющая им трансформироваться под влиянием цитокинового микроокружения. Перспективным направлением терапии представляется таргетная модуляция субпопуляций ILC, включая подавление ILC1 (JAK-ингибиторы) и активацию ILC2 (IL-25/IL-33), что открывает новые возможности для персонализированного лечения РА.

Участие ILC в патогенезе ПсА

ПсА представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом. Отсутствие контроля за болезнью часто приводит к выраженной деструкции хрящевой и костной ткани, формированию энтезисов, синдесмофитов и сакроилиита. Современные исследования акцентируют внимание на важности врожденного иммунного ответа, в том числе ILC, в патогенезе ПсА [15, 16].

Воспалительный потенциал ILC при ПсА

ILC, в особенности их подтип ILC3, могут играть значимую роль в регуляции воспалительных процессов. Эти клетки продуцируют цитокины, такие как IL-17, IL-22 и GM-CSF, которые критически важны для развития воспаления как в суставах, так и в коже [16, 17]. В работах М.-А. Boutet et al. [17], М.Г. Raimondo et al. [18] подчеркивается значение оси IL-23/IL-17 в патогенезе ПсА. Под воздействием сигналов от окружающих тканей ILC3 активируют кератиноциты, что способствует усилению воспаления и стимуляции клеточной пролиферации. Как установили Е.Ф.А. Leijten и соавт. [15], содержание активированных ILC3 в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА значительно превышает таковое у здоровых людей, что напрямую связано с уровнем воспаления. Сразу несколько групп исследователей подтвердили важность пути IL-23/IL-17 как для кожных, так и для суставных прояв-

лений заболевания [17, 19, 20]. ILC3 участвуют в активации остеокластов, что способствует эрозии костной ткани и формированию остеопороза – типичных проявлений тяжелого ПсА [18, 21].

Взаимодействие с другими клетками иммунной системы

ILC осуществляют взаимодействие с Th17, макрофагами и нейтрофилами, что значительно способствует активации воспалительных процессов. В рамках одного из исследований, проведенных В. Polese et al., выявлено, что ILC3 способны усиливать выработку IL-17 и TNF-α в результате контакта с Th17-клетками, что в свою очередь способствует усилению воспаления [16]. ILC3 в синовиальной жидкости взаимодействуют с макрофагами, стимулируя их провоспалительную активность и тем самым усугубляя суставное воспаление [22]. Роль ILC3 в активации остеокластов и ремоделировании костной ткани подтверждена несколькими исследованиями [21, 23].

Клиническая значимость

ILC участвуют в развитии таких клинических проявлений ПсА, как дактилит, энтезит, эрозивные изменения суставов и остеопороз. Продукция IL-17A клетками ILC3 в синовиальной жидкости коррелирует с интенсивностью воспаления и прогрессированием деструктивных изменений [24]. А. Soare et al. продемонстрировали, что ILC3 играют важную роль в ремоделировании костной ткани как в суставах, так и в околосуставных структурах [21]; так, активированные ILC3 в синовиальной жидкости имеют повышенную экспрессию рецепторов, участвующих в регуляции остеокластогенеза, таких как RANK, и способны непосредственно стимулировать дифференцировку остеокластов. Это указывает на роль ILC3 в образовании костных эрозий и в процессах ремоделирования в периартикулярной области. Авторы также отмечают, что экспансия ILC3 в воспаленную ткань коррелирует с тяжестью костных поражений, указывая на их патофизиологическую значимость в развитии структурных изменений при ПсА.

Терапевтические перспективы: мишени среди ILC и их медиаторов

С учетом патогенетической роли ILC в ПсА они становятся перспективной мишенью для иммунотерапии. Наиболее изученной является блокада IL-17 – ключевого цитокина, продуцируемого ILC3. Ингибитор IL-17A (секукенумаб) доказал свою эффективность в снижении воспаления и улучшении клинической картины как в коже, так и в суставах [19, 25–27]. Блокада IL-23,

регулирующего экспрессию IL-17, также проявила клиническую эффективность. Исследование A. Kavanaugh et al. [26] продемонстрировало, что применение устекинумаба, моноклонального антитела против общей для IL-12 и IL-23 субъединицы p40, приводит к выраженному снижению активности заболевания у пациентов с ПсА. В более масштабных исследованиях показано, что ингибирование IL-23 замедляет рентгенологически визуализируемое прогрессирование поражения суставов и уменьшает выраженность кожных проявлений псориаза [23]. Эти результаты подтверждают важность IL-23 в активации как Th17-клеток, так и ILC3, что оказывает влияние на весь воспалительный каскад.

Таргетирование GM-CSF представляет собой еще одно перспективное направление терапии ПсА. GM-CSF усиливает воспаление через активацию миелоидных клеток, включая макрофаги и нейтрофилы, а также способствует активации остеокластов. В исследовании M.H. Al-Mossawi et al. [22] выявлено, что лимфоцитов, продуцирующих GM-CSF, особенно много в воспалительных участках суставов при спондилоартритах, включая ПсА. Их активность коррелировала с выраженностью воспалительного процесса. Доклинические исследования D.E.A. Greven et al. [28] показали, что блокада GM-CSF приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов и уменьшению инфильтрации тканей.

Сказанное выше позволяет заключить, что ИЛС, особенно ILC3, участвуют в развитии ПсА через продукцию IL-17, IL-22 и GM-CSF, формируя устойчивую воспалительную среду, способствуя активации других иммунных клеток и деструкции суставной и костной ткани. Современные таргетные препараты, направленные на блокаду этих медиаторов, уже демонстрируют высокую эффективность и формируют перспективы персонализированной терапии ПсА.

Роль ИЛС в патогенезе аксСпА

АксСпА представляет собой хроническое воспалительное заболевание, которое поражает осевые суставы, включая крестцово-подвздошные сочленения и позвоночник. Прогрессирующее воспаление приводит к ограничению подвижности, снижению качества жизни и анкилозу. Одним из главных патогенетических механизмов является энтезит – воспаление в местах прикрепления сухожилий и связок к кости, что приводит к нарушениям костной архитектуры и образованию новых костных структур (синдесмофитов). В последнее время особое внимание уделяется клеткам врожденного иммунитета, в частности, ILC3, которые играют важную роль в развитии

и поддержании воспалительного процесса при аксСпА [29–33]. Продуцируемые ILC3 IL-17 и IL-22 активируют эпителиальные и иммунные клетки, усиливая продукцию медиаторов воспаления и способствуя хронизации иммунного ответа. IL-23 выступает как основной фактор активации ILC3, что делает данную цитокиновую ось критически важной в патогенезе заболевания [29, 30].

У пациентов с активной формой аксСпА отмечено значительное увеличение количества ILC3 в синовиальной жидкости, костном мозге и структурах энтезиса, таких как межпозвоночные связки и костные участки, которые участвуют в воспалении. Эти клетки мигрируют из кишечника, играя роль в развитии воспаления в периферических тканях, включая суставы и энтезисы [31, 34, 35].

Механизмы активации ILC3 в энтезах

Энтезиты являются важным морфологическим проявлением аксСпА. Механические нагрузки и микроповреждения в области энтезиса способствуют активации клеток врожденного иммунитета. ILC3, локализованные в энтезисе, реагируют на воспалительные стимулы, в том числе на IL-23, продуцируемый резидентными клетками, и участвуют в поддержании воспаления [30, 31]. Кроме того, ILC3 способны мигрировать из кишечника в пораженные суставы, что подтверждает существование оси «кишечник–сустав» в патогенезе аксСпА. Данные о перемещении ILC3 из кишечной лимфоидной ткани в воспаленные участки опорно-двигательного аппарата подчеркивают системный характер заболевания [34, 35]. Несмотря на то что молекулярные механизмы миграции все еще изучаются, их вклад в воспаление является очевидным.

Влияние кишечного дисбиоза на активацию ILC3

Нарушения состава и функции кишечной микробиоты могут инициировать и поддерживать хроническое воспаление при аксСпА. При дисбиозе снижается устойчивость эпителиального барьера кишечника, что ведет к транслокации микробных антигенов и активации компонентов врожденного иммунного ответа, в том числе ILC3. F. Ciccia et al. показали, что у пациентов с аксСпА наблюдается повышенная экспрессия маркеров активации ILC3 как в кишечной, так и в суставной ткани, при этом эти клетки синтезируют IL-17 и IL-22, что способствует поддержанию воспаления [31]. G. Cozzi et al. также указывают, что микробные антигены, проникающие через нарушенный эпителий, активируют резидентные моноциты и эпителиальные клетки, тем самым

стимулируя продукцию IL-23 – ключевого цитокина, индуцирующего пролиферацию и активацию ILC3 [36].

В совокупности эти процессы создают условия для миграции ILC3 из кишечника в системный кровоток и их последующего накопления в энтезисе, где они усиливают местное воспаление. Данный патофизиологический механизм «кишечно-суставной оси» подтверждается как гистологическими находками, так и результатами анализа клеточного состава воспаленных тканей пациентов с аксСпА. ILC3, активированные в кишечнике, усиливают воспалительный ответ в энтезисе и других структурах. Этот эффект реализуется через взаимодействие с моноцитами и эпителиальными клетками, стимулирующими продукцию IL-23, поддерживая активацию ILC3. Такие данные открывают перспективы для модификации микробиоты и метаболических путей в качестве элемента терапии [30, 36].

Терапевтические стратегии воздействия на ILC3

Участие ILC3 в патогенезе аксСпА делает их важной мишенью для разработки новых терапевтических подходов, к наиболее изученным относится применение моноклональных антител, блокирующих активность IL-17A (например, секукинумаб) и IL-23/IL-12 (например, устекинумаб). Оба препарата демонстрируют убедительные результаты в снижении активности воспаления, уменьшении болевого синдрома и торможении процессов анкилозирования, особенно у пациентов с ранними формами заболевания. Терапевтические эффекты, реализуемые через ILC3, включают снижение воспаления, уменьшение болевого синдрома и замедление процессов анкилозирования. Блокировка IL-17 помогает уменьшить воспаление и боль, а также предотвращает развитие костных деформаций у пациентов с ранними стадиями аксСпА [32, 33, 37]. Перспективным направлением является комбинированная терапия с использованием ингибиторов путей JAK/STAT и антагонистов простагландинов типа E2, которые воздействуют на внутриклеточные сигнальные каскады и снижают экспрессию провоспалительных генов [32].

Таким образом, ILC3 играют важную роль в патогенезе аксСпА, особенно в контексте повреждения энтезиального органа, воспаления суставов и вовлечения кишечной микрофлоры. Их активность, индуцируемая IL-23, а также миграция из кишечника подчеркивают системный характер заболевания. Понимание механизмов активации и регуляции ILC3 открывает новые возможности для разработки терапевтических

стратегий, направленных на улучшение исходов лечения пациентов с аксСпА.

Роль ИЛС при ССД

ССД, или прогрессирующий системный склероз, – стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями и прогрессирующей генерализованной васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются своеобразные аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования с избыточным отложением коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях. Клинически заболевание проявляется феноменом Рейно, артралгиями, плотным отеком кожи, трофическими расстройствами, а в более тяжелых случаях – легочным фиброзом, гипертоническим почечным кризом и легочной артериальной гипертензией. В патогенезе ССД участвуют иммунные нарушения, включая активацию интерферон- α -связанного ответа и медиаторов фиброза, таких как TGF- β [1], а также ИЛС. В работе T. Wohlfahrt et al. продемонстрировано увеличение числа ILC2 в коже и периферической крови больных ССД по сравнению со здоровыми донорами, выявлена корреляция между количеством ILC2 и степенью кожного фиброза по шкале Роднана, а также увеличение числа ILC2 у пациентов с интерстициальным поражением легких [38, 39].

Дальнейшие исследования, в том числе работа F. Roan et al., указали на увеличение в крови пациентов с ССД субпопуляций ILC1 CD4+ и ILC3 NKp44+, а также на снижение уровня IL-6R α -экспрессирующих ILC1 CD4+, что может свидетельствовать о гиперактивации этих клеток [39]. Обнаружено, что в коже пациентов преобладают ILC2 с низким уровнем KLRG1, активируемые TGF- β и характеризующиеся сниженной продукцией IL-10. Дефицит IL-10 ослабляет противифибротическую регуляцию и способствует активации дермальных фибробластов, что, в свою очередь, усиливает коллагенообразование [40].

Межклеточные взаимодействия ILC2 и фибробластов представляют значительный интерес с точки зрения фибротических процессов. В модели на мышцах продемонстрировано, что TGF- β необходим для дифференцировки и развития ILC2, что указывает на возможную двунаправленную регуляторную связь между фибробластами и ILC2 [41].

В целом, несмотря на ограниченность данных, растущее количество исследований свидетельствует о возможной патогенетической роли ИЛС, особенно ILC2, при ССД, что делает эти клетки потенциальной мишенью для иммуно-

дулирующей терапии. Например, подавление активации или дифференцировки ILC2 может стать перспективным терапевтическим подходом, особенно при выраженном кожном или легочном фиброзе.

Роль врожденных лимфоидных клеток при СКВ

СКВ представляет собой хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся нарушением иммунной толерантности, активацией плазматоцитидных дендритных клеток, продукцией IFN I типа и формированием иммунных комплексов, которые откладываются в тканях, вызывая воспаление и повреждение органов [42]. Исследование С. Guo et al. выявило повышение количества ILC1 и снижение числа ILC2 и ILC3 в периферической крови пациентов с активной СКВ. Доля ILC1 коррелировала с индексом активности заболевания по шкале SLEDAI, а назначение глюкокортикоидов и цитостатиков нормализовало распределение субпопуляций [42]. Работа Y. Jiang et al. подтвердила увеличение численности ILC1, но указала на рост популяции ILC3 у пациентов с активной формой заболевания. Повышенное количество ILC3 положительно коррелировало с титрами антител к ДНК и проявлениями волчаночного артрита [43].

Исследование S.L.M. Blokland et al. показало, что у пациентов с СКВ и синдромом Шегрена увеличена экспрессия рецептора Fas на ILC2 и ILC3 периферической крови, особенно при наличии интерфероновой сигнатуры, что может свидетельствовать об их дисрегуляции в условиях хронического воспаления [44]. Наконец, данные M. Hou et al. подтвердили рост субпопуляций ILC1 и соотношения ILC1/ILC3 в крови пациентов с высокой активностью СКВ, что подчеркивает возможную роль этих клеток в генерации воспаления и продукции аутоантител [45]. Имеющиеся противоречия в результатах исследований ILC при СКВ, вероятно, обусловлены гетерогенностью заболевания и различиями в методах идентификации ILC. Выявленный дисбаланс между ILC1, ILC2 и ILC3 представляет интерес с точки зрения возможного прогностического и терапевтического значения. Необходимы дальнейшие исследования для оценки функциональной активности этих клеток в органах-мишенях и разработки возможных иммуномодулирующих стратегий.

Таким образом, роль ILC в патогенезе СКВ подтверждается увеличением представленности субпопуляций ILC1 и ILC3, а также снижением числа ILC2 у пациентов с активной формой заболевания. Это свидетельствует о возможном уча-

стии ILC в воспалении и продукции аутоантител. Особое внимание следует уделить дерегуляции ILC2 и ILC3 при хроническом воспалении, что может быть связано с ухудшением состояния пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для разработки иммуномодулирующих терапий, направленных на коррекцию дисбаланса этих клеток.

Несмотря на значительный прогресс в изучении ILC, достигнутый в последние годы, имеющиеся исследования имеют существенные ограничения. Главным из них является недостаточное количество данных о состоянии этой популяции клеток в органах-мишенях ревматических заболеваний, поскольку относительное содержание и функциональная активность ILC в периферической крови и очаге воспаления могут значительно различаться. Дальнейшие исследования, посвященные анализу функций различных субпопуляций ILC в воспаленных тканях, должны существенно улучшить понимание роли ILC в патогенезе ревматических заболеваний. Перспективным является также расширение исследований, посвященных влиянию различных противоревматических препаратов на состояние этих клеток.

Заключение

Современные исследования подтверждают ключевую роль дисбаланса субпопуляций ILC в патогенезе различных ревматических заболеваний, включая РА, ПсА, аксСпА, ССД и СКВ. Понимание механизмов активации и регуляции ILC открывает новые возможности для создания персонализированных методов лечения, направленных на коррекцию дисбаланса иммунных клеток.

Список литературы / References

1. Clottu A.S., Humbel M., Fluder N., Karampetsou M.P., Comte D. Innate lymphoid cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2022;12:789788. doi: 10.3389/fimmu.2021.789788
2. Wang T., Rui J., Shan W., Xue F., Feng D., Dong L., Mao J., Shu Y., Mao C., Wang X. Imbalance of Th17, Treg, and helper innate lymphoid cell in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2022;41:3837–3849. doi: 10.1007/s10067-022-06315-8
3. de Pasquale C., Campana S., Bonaccorsi I., Carrega P., Ferlazzo G. Innate lymphoid cells in chronic inflammation, cancer and targeting with biologicals. *Mol. Aspects Med.* 2021;80:100963. doi: 10.1016/j.mam.2021.100963
4. Wu X. Innate lymphocytes in inflammatory arthritis. *Front. Immunol.* 2020;11:565275. doi: 10.3389/fimmu.2020.565275

5. Боева О.С., Козлов В.А., Сизиков А.Э., Корулев М.А., Чумасова О.А., Омелченко В.О., Курочкина Ю.Д., Пашкина Е.А. Сравнение фенотипических свойств врожденных лимфоидных клеток на разных стадиях ревматоидного артрита. *Мед. иммунол.* 2023;25(5):1085–1090. doi: 10.15789/1563-0625-COP-2786
6. Boeva O.S., Kozlov V.A., Sizikov A.E., Korolev M.A., Chumasova O.A., Omelchenko V.O., Kurochkina Yu.D., Pashkina E.A. Comparison of phenotypic properties of innate lymphoid cells at various stages of rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2023;25(5):1085–1090. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-COP-2786
7. Omata Y., Frech M., Primbs T., Lucas S., Andreev D., Scholtyssek C., Sarter K., Kindermann M., Yeremenko N., Baeten D.L., Andreas N., Kamradt T., Bozec A., Ramming A., Krönke G., Wirtz S., Schett G., Zaiss M.M. Group 2 innate lymphoid cells attenuate inflammatory arthritis and protect from bone destruction in mice. *Cell Rep.* 2018;24(1):169–180. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.005
8. Боева О.С., Беришвили М.Т., Сизиков А.Э., Пашкина Е.А. Фенотипические особенности врожденных лимфоидных клеток при ревматоидном артрите. *Рос. иммунол. ж.* 2022;25(4):393–398. doi: 10.46235/1028-7221-1184-PFO
9. Boeva O.S., Berishvili M.T., Sizikov A.E., Pashkina E.A. Phenotypic features of innate lymphoid cells in rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2022;25(4):393–398. [In Russian]. doi: 10.46235/1028-7221-1184-PFO
10. Takaki-Kuwahara A., Arinobu Y., Miyawaki K., Yamada H., Tsuzuki H., Irino K., Ayano M., Kimoto Y., Mitoma H., Akahoshi M., Tsukamoto H., Horiuchi T., Niino H., Akashi K. CCR6+ Group 3 innate lymphoid cells accumulate in inflamed joints in rheumatoid arthritis and produce Th17 cytokines. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:198. doi: 10.1186/s13075-019-1984-x
11. Rodríguez-Carrio J., Hähnlein J.S., Ramwadhoebe T.H., Semmelink J.F., Choi I.Y., van Lienen K.P., Maas M., Gerlag D.M., Tak P.P., Geijtenbeek T.B.H., van Baarsen L.G.M. Brief report: Altered innate lymphoid cell subsets in human lymph node biopsy specimens obtained during the at-risk and earliest phases of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):70–76. doi: 10.1002/art.39811
12. Saferding V., Blüml S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 2019;102:102382. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102382
13. Абдушукурова К.Р., Шоимова О.Р. Иммунопатогенетические основы ревматоидного артрита: обзор литературы. *Евраз. ж. мед. и ест. наук.* 2024;4(4):58–70. doi: 10.5281/zenodo.10939619
14. Abdushukurova K.R., Shoimova O.R. Foundations of immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: Review of literature. *Evraziyskiy zhurnal meditsinskikh i estestvennykh nauk = Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences.* 2024;4(4):58–70. [In Russian]. doi: 10.5281/zenodo.10939619
15. Shikhagaie M.M., Germar K., Bal S.M., Romero R.X., Spits H. Innate lymphoid cells in autoimmunity: emerging regulators in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017;13:164–173. doi: 10.1038/nrrheum.2016.218
16. Yang F., Luo X., Zhu W., Li J., Zheng Z., Zhu P. Dysregulation of innate lymphoid cells in patients with active rheumatoid arthritis and mice with collagen-induced arthritis. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:1915068. doi: 10.1155/2021/1915068
17. Lo Pizzo M., la Barbera L., Rizzo C., Mohammadnezhad L., Camarda F., Ciccio F., Guggino G. JAK-STAT inhibition modifies the ILC1 immune response in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2024;42:593–600. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hhcnmt
18. Leijten E.F.A., van Kempen T.S., Boes M., Michels-van Amelsfort J.M.R., Hijnen D., Hartgring S.A.Y., van Roon J.A.G., Wenink M.H., Radstake T.R.D.J. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2673–2678. doi: 10.1002/art.39261
19. Polese B., Zhang H., Thurairajah B., King I.L. Innate lymphocytes in psoriasis. *Front. Immunol.* 2020;11:242. doi: 10.3389/fimmu.2020.00242
20. Boutet M.-A., Nerviani A., Gallo Afflitto G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:530. doi: 10.3390/ijms19020530
21. Raimondo M.G., Rauber S., Lubner M., Rius Rigau A., Weber S., Anchang C.G., Agarwal R., Soare A., Sticherling M., Rech J., Kleyer A., Distler J., Schett G., Ramming A. Type 3 innate lymphoid cells are key drivers of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5570
22. Bugaut H., Aractingi S. Major role of the IL17/23 axis in psoriasis supports the development of new targeted therapies. *Front. Immunol.* 2021;12:621956. doi: 10.3389/fimmu.2021.621956
23. Azuaga A.B., Ramírez J., Cañete J.D. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and targeted therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:4901. doi: 10.3390/ijms24054901
24. Soare A., Weber S., Maul L., Rauber S., Gheorghiu A.M., Houssni I., Kleyer A., Lubner M., Rech J., Schett G., Distler J., Ramming A. Innate lymphoid cells correlate with disease activity and bone remodelling in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;76:890–899. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7177
25. Al-Mossawi M.H., Chen L., Fang H., Ridley A., de Wit J., Yager N., Hammitzsch A., Pulyakhin

- na I., Fairfax B.P., Simone D., Yi Y., Bandyopadhyay S., Doig K., Gundle R., Kendrick B., Powrie F., Knight J.C., Bowness P. Unique transcriptome signatures and GM-CSF expression in lymphocytes from patients with spondyloarthritis. *Nat. Commun.* 2017;8:1510. doi: 10.1038/s41467-017-01771-2
23. Kavanaugh A., Puig L., Gottlieb A.B., Ritchlin C., You Y., Li S., Song M., Randazzo B., Rahman P., McInnes I.B. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (Psummit-1/Psummit-2). *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(11):1984–1988. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209068
24. Leijten E.F.A., van Kempen T.S., Boes M., Michels-van Amelsfort J.M.R., Hijnen D., Hartgring S.A.Y., van Roon J.A.G., Wenink M.H., Radstake T.R.D.J. Brief report: Enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2673–2678. doi: 10.1002/art.39261
25. Savage L.J., Wittmann M., McGonagle D., Helliwell P.S. Ustekinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2015;2:1–16. doi: 10.1007/s40744-015-0010-2
26. Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P., Puig L., Gottlieb A.B., Li S., Wang Y., Noonan L., Brodmerkel C., Song M., Mendelsohn A.M., McInnes I.B.; PSUMMIT-1 and 2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:1000–1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741
27. Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P.O., Wasfi Y., Chan D., Hsu M.C., You Y., Poulin Y., Korman N., Prinz J.C., Reich K., on behalf of the PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2015;172(5):1371–1383. doi: 10.1111/bjd.13469
28. Greven D.E.A., Cohen E.S., Gerlag D.M., Campbell J., Woods J., Davis N., van Nieuwenhuijze A., Lewis A., Heasmen S., McCourt M., Corkill D., Dodd A., Elvin J., Statache G., Wicks I.P., Anderson I.K., Nash A., Sleeman M.A., Tak P.P. Preclinical characterisation of the GM-CSF receptor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(10):1924–1930. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205234
29. Yeremenko N., Noordenbos T., Blijdorp I., Hreggvidsdottir H., Germar K., Bernink J.H., Spits H., Baeten D. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in the inflamed synovium in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5907
30. Min H.K., Moon J., Lee S.-Y., Lee A.R., Lee C.R., Lee J., Kwok S.-K., Cho M.-L., Park S.-H. Expanded IL-22+ group 3 innate lymphoid cells and role of oxidized LDL-C in the pathogenesis of axial spondyloarthritis with dyslipidaemia. *Immune Netw.* 2021;21(6):e43. doi: 10.4110/in.2021.21.e43
31. Ciccía F., Guggino G., Zeng M., Thomas R., Ranganathan V., Rahman A., Alessandro R., Rizzo A., Saieva L., Macaluso F., Peralta S., Di Liberto D., Dieli F., Cipriani P., Giacomelli R., Baeten D., Haroon N. Proinflammatory CX3CR1+CD59+ tumor necrosis factor-like molecule 1A+ interleukin-23+ monocytes are expanded in patients with ankylosing spondylitis and modulate innate lymphoid cell 3 immune functions. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(12):2003–2013. doi: 10.1002/art.40582
32. Furst D.E., Louie J.S. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:188. doi: 10.1186/s13075-019-1885-z
33. Wang R., Maksymowych W.P. Targeting the interleukin-23/interleukin-17 inflammatory pathway: successes and failures in the treatment of axial spondyloarthritis. *Front. Immunol.* 2021;12:715510. doi: 10.3389/fimmu.2021.715510
34. Mauro D., Macaluso F., Fasano S., Alessandro R., Ciccía F. ILC3 in axial spondyloarthritis: the gut angle. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019;21:37. doi: 10.1007/s11926-019-0834-9
35. Liu Y., Shen Y., Ding H., He D., Cheng P., Wu X., Xiang Z., Shen L., Bian Y., Zhu Q. T-bet+ ILC3 in peripheral blood is increased in the ankylosing spondylitis with high disease activity. *Heliyon.* 2025;11:e41678. doi: 10.1016/j.heliyon.2025.e41678
36. Cozzi G., Scagnellato L., Lorenzin M., Savarino E., Zingone F., Ometto F., Favero M., Doria A., Vavricka S.R., Ramonda R. Spondyloarthritis with inflammatory bowel disease: the latest on biologic and targeted therapies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2023;19:657–671. doi: 10.1038/s41584-023-00984-8
37. Pedersen S.J., Maksymowych W.P. Beyond the TNF- α inhibitors: new and emerging targeted therapies for patients with axial spondyloarthritis and their relation to pathophysiology. *Drugs.* 2018;78:1397–1418. doi: 10.1007/s40265-018-0971-x
38. Wohlfahrt T., Usherenko S., Englbrecht M., Dees C., Weber S., Beyer C., Gelse K., Distler O., Schett G., Distler J.H., Ramming A. Type 2 innate lymphoid cell counts are increased in patients with systemic sclerosis and correlate with the extent of fibrosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(3):623–626. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207388
39. Roan F., Stoklasek T.A., Whalen E., Mollitor J.A., Bluestone J.A., Buckner J.H., Ziegler S.F. Correction: CD4+ group 1 innate lymphoid cells (ILC) form a functionally distinct ILC subset that is increased

- in systemic sclerosis. *J. Immunol.* 2016;196(9):3966. doi: 10.4049/jimmunol.1600364
40. Laurent P., Allard B., Manicki P., Jolivel V., Levionnois E., Jeljeli M., Henrot P., Izotte J., Leleu D., Groppi A., Seneschal J., Constans J., Chizzolini C., Richez C., Duffau P., Lazaro E., Forcade E., Schaeffer T., Pradeu T., Batteux F., Blanco P., Contin-Bordes C., Truchetet M.-E. TGF-beta promotes low IL10-producing ILC2 with profibrotic ability involved in skin fibrosis in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(12):1594–1603. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219748
41. Wang L., Tang J., Yang X., Zanvit P., Cui K., Ku W.L., Jin W., Zhang D., Goldberg N., Cain A., Ni B., Zhao K., Wu Y., Chen W. TGF-beta induces ST2 and programs ILC2 development. *Nat. Commun.* 2020;11:35. doi: 10.1038/s41467-019-13734-w
42. Guo C., Zhou M., Zhao S., Huang Y., Wang S., Fu R., Li M., Zhang T., Gaskin F., Yang N., Fu S.M. Innate lymphoid cell disturbance with increase in ILC1 in systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.* 2019;202:49–58. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.008
43. Jiang Y., Zhao Y., Liu Y., Huang Q., Meng W., Xu H., Mo X. Imbalanced innate lymphoid cells are associated with disease activity and arthritis involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch. Rheumatol.* 2020;35(4):521–532. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7440
44. Blokland S.L.M., van den Hoogen L.L., Leijten E.F.A., Hartgring S.A.Y., Fritsch R., Kruize A.A., van Roon J.A.G., Radstake T.R.D.J. Increased expression of Fas on group 2 and 3 innate lymphoid cells is associated with an interferon signature in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1740–1745. doi: 10.1093/rheumatology/kez116
45. Hou M., Liu S. Innate lymphoid cells are increased in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019;37(4):676–679.

Сведения об авторах:

Овчинников Виктор Сергеевич, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: Ovch.v.s@mail.ru
Севастьянов Павел Васильевич, ORCID: 0009-0000-4240-7878, e-mail: p.sevastianov@alumni.nsu.ru
Боева Ольга Сергеевна, ORCID: 0000-0003-2720-0961, e-mail: starchenkova97@gmail.com
Королев Максим Александрович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Information about the authors:

Viktor S. Ovchinnikov, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: Ovch.v.s@mail.ru
Pavel V. Sevastyanov, ORCID: 0009-0000-4240-7878, e-mail: p.sevastianov@alumni.nsu.ru
Olga S. Boeva, ORCID: 0000-0003-2720-0961, e-mail: starchenkova97@gmail.com
Maksim A. Korolev, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Поступила в редакцию 05.08.2025

После доработки 18.11.2025

Принята к публикации 10.03.2026

Received 05.08.2025

Revision received 18.11.2025

Accepted 10.03.2026

Возможности методов нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона: обзор предметного поля

А.И. Фадеев¹, Л.В. Лукина¹, Н.И. Ананьева², В.А. Михайлов¹, С.М. Раднаева¹

¹ *Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России
192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3*

² *Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России
191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12*

Резюме

В статье представлен обзор литературы, посвященный методам визуализации у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Рассматриваются патогенез и паттерны нейровизуализации при различных методиках исследования. Обозреваются различные методы исследования головного мозга. БП – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов. Ранняя диагностика БП имеет решающее значение для своевременного применения лекарственных интервенций, замедления прогрессирования заболевания и обеспечения качества жизни пациентов. В данной статье рассматриваются современные методы нейровизуализации, применяемые для диагностики БП, включая структурные и функциональные подходы. Особое внимание уделено методам, позволяющим визуализировать патологические изменения в базальных ганглиях и дофаминергических путях. В обзоре проанализированы возможности и ограничения таких методик, как позитронно-эмиссионная компьютерная томография (КТ), однофотонная эмиссионная КТ, нативное КТ-исследование головного мозга (без контрастного усиления), МРТ (SWI, T2*), МРТ-морфометрия на основе вокселей (VBM), визуализация переноса намагниченности (МТИ), метод артериальной спин-метки (ASL) для оценки перфузии, функциональная МРТ покоя, транскраниальная сонография, с точки зрения их чувствительности, специфичности и доступности. Представлены как традиционные, так и перспективные технологии, находящиеся на этапе клинической валидации. Обобщение данных по применению различных методов визуализации позволяет выработать наиболее эффективные подходы к диагностике БП и формирует основу для дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, головной мозг, МРТ, МРТ-морфометрия, позитронно-эмиссионная компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, УЗИ, транскраниальная сонография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России на 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0014).

Автор для переписки. Фадеев А.И., e-mail: fadееv.al.ig@yandex.ru

Для цитирования. Фадеев А.И., Лукина Л.В., Ананьева Н.И., Михайлов В.А., Раднаева С.М. Возможности методов нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона: обзор предметного поля. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):32–44. doi: 10.18699/SSMJ20260204

Potential of modern neuroimaging methods in diagnostics of Parkinson's disease: a review of the subject field

A.I. Fadeev¹, L.V. Lukina¹, N.I. Ananyeva², V.A. Mikhailov¹, S.M. Radnaeva¹

¹ *V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of Minzdrav of Russia
192019, Saint Petersburg, Bekhtereva st., 3*

² *Almazov National Medical Research Centre of Minzdrav of Russia
191014, Saint Petersburg, Mayakovskogo st., 12*

Abstract

The article presents a literature review on imaging methods in patients with Parkinson's disease (PD). The pathogenesis and patterns of neuroimaging in various research methods are considered. Various methods of brain research are reviewed. PD is one of the most common neurodegenerative diseases characterized by progressive loss of dopaminergic neurons. Early diagnosis of PD is critical for timely use of drug interventions, slowing disease progression and ensuring the quality of life of patients. This article reviews modern neuroimaging methods used to diagnose PD, including structural and functional approaches. Particular attention is paid to methods that allow visualization of pathological changes in the basal ganglia and dopaminergic pathways. The review analyzes the capabilities and limitations of such techniques as positron emission tomography, single photon emission computed tomography (CT), non-contrast CT scan of the brain, magnetic resonance imaging (MRI) with specific sequences (susceptibility-weighted imaging (SWI), T2*-weighted imaging (T2*)), voxel-based morphometry, magnetization transfer imaging, arterial spin labeling (ASL) for perfusion assessment, resting-state functional MRI, transcranial sonography, in terms of their sensitivity, specificity and availability. Both traditional and promising technologies at the stage of clinical validation are presented. Generalization of data on the use of various visualization methods allows us to develop the most effective approaches to the diagnosis of PD and forms the basis for further research in this area.

Key words: Parkinson's disease, brain, magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry, positron emission tomography, single photon emission computed tomography, ultrasound.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution of the Russian Federation National Medical Research Center of PN named after V.M. Bekhterev of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2026 (XSOZ 2024 0014).

Correspondence author: Fadeev A.I., e-mail: fadeev.al.ig@yandex.ru

Citation. Fadeev A.I., Lukina L.V., Ananyeva N.I., Mikhailov V.A., Radnaeva S.M. Potential of modern neuroimaging methods in diagnostics of Parkinson's disease: a review of the subject field. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):32–44. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260204

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, поражающим ЦНС и характеризующимся прогрессирующими двигательными и немоторными симптомами [1]. В последние десятилетия во всем мире наблюдается значительный рост заболеваемости БП [2]. В исследовании M.A.C. Sy и Н.Н. Fernandez показано, что раннее начало терапии БП позволяет улучшить качество жизни пациентов, продлить их социальную активность и отсрочить наступление инвалидизации [3]. Согласно данным исследования Global Burden of Disease, в 2021 г. число случаев БП достигло 11,77 млн, что представляет собой увеличение на 273,76 % по сравнению с 1990 г. Возрастные стандартизированные показатели заболеваемости и распространенности также возросли, достигнув 15,63 и 138,63 на 100 000 населения соответственно [4]. Прогнозы свидетельствуют о дальнейшем росте заболеваемости БП в ближайшие десятилетия. Согласно моделированию, основанному на данных исследования Global Burden of Disease, к 2050 г. число пациентов с БП может достичь 25,2 млн – на 112 % больше, чем в 2021 г. Основными факторами этого ро-

ста являются увеличение численности населения (20 %) и его старение (89 %) [5].

К гибели клеток черной субстанции (ЧС) при БП приводят митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, нарушение аутофагии и дисфункция убиквитин-протеасомной системы. Вследствие этих процессов уменьшается число дофаминергических нейронов в компактной части ЧС, что вызывает уменьшение содержания дофамина в полосатом теле, приводящее к избыточной активности нейронов внутреннего сегмента бледного шара и ретикулярной части ЧС. Кроме того, мишенями дегенеративного процесса являются нейроны, располагающиеся в дорсальных ядрах блуждающего нерва, обонятельной луковице, коре больших полушарий, а также норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнерта. Именно такая специфика локализации дегенеративных изменений и определяет моторные и немоторные клинические симптомы БП.

Ранняя диагностика БП остается сложной задачей, требующей комплексного подхода. Традиционно диагноз устанавливается исключительно на основе клинических критериев, включающих моторные и немоторные симптомы заболевания. Частота диагностических ошибок при существо-

ющем подходе может достигать 30 % [6]. Современные методы нейровизуализации, такие как МРТ, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и УЗИ, играют важную роль в повышении точности диагностики, однако их роль ограничивается в большей степени исключением вторичного характера паркинсонизма в рамках другого этиологического процесса (нормотензивная гидроцефалия, объемные образования). Кроме того, существуют диагностические трудности при дифференциации различных форм БП, особенно в дебюте заболевания [7]. С учетом прогрессивного роста заболеваемости БП и имеющихся трудностей ранней диагностики необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку более точных и доступных методов раннего выявления заболевания, что позволит улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

На сегодняшний день наиболее доступными нейровизуализационными маркерами БП является выявляемая при проведении транскраниальной сонографии (ТКС) гиперэхогенность ЧС, визуализация нигросом и нейромеланина в ЧС. Однако данные маркеры не обладают 100%-й специфичностью и методы их выявления имеют ряд ограничений. В связи с этим остается актуальным поиск «идеального» биомаркера БП, доступного рентгенологам и клиницистам, просто-

го в интерпретации, а также имеющего высокую достоверность идентификации БП уже на начальных клинических стадиях.

Структурная нейровизуализация БП

ТКС представляет собой неинвазивный метод, позволяющий выявлять повышенную эхогенность ЧС в среднем мозге, ассоциированную с БП, и может использоваться в качестве скринингового инструмента. У больных БП наблюдается стойкое увеличение эхогенной зоны в проекции ЧС (рис. 1), что связано с накоплением железа и дегенеративными изменениями дофаминергических нейронов. Этот признак обнаруживается у 80–90 % пациентов с БП и сохраняется на протяжении всего заболевания, что делает ТКС полезным методом скрининга, особенно у лиц с подозрительными симптомами на доклинической стадии [8, 9]. Следует отметить, что гиперэхогенность ЧС также присутствует у 10 % здоровых людей, что может затруднить диагностику БП [9]. ТКС позволяет неинвазивно оценить эхогенность структур среднего мозга, что имеет значение при недоступности других методов визуализации паттернов паркинсонизма. Помимо оценки ЧС, ТКС также применяется для изучения размеров третьего желудочка и эхогенности базальных ганглиев. Показано, что расширение третьего желудочка коррелирует с прогрессированием когнитивных нарушений при БП, а измененная эхогенность в

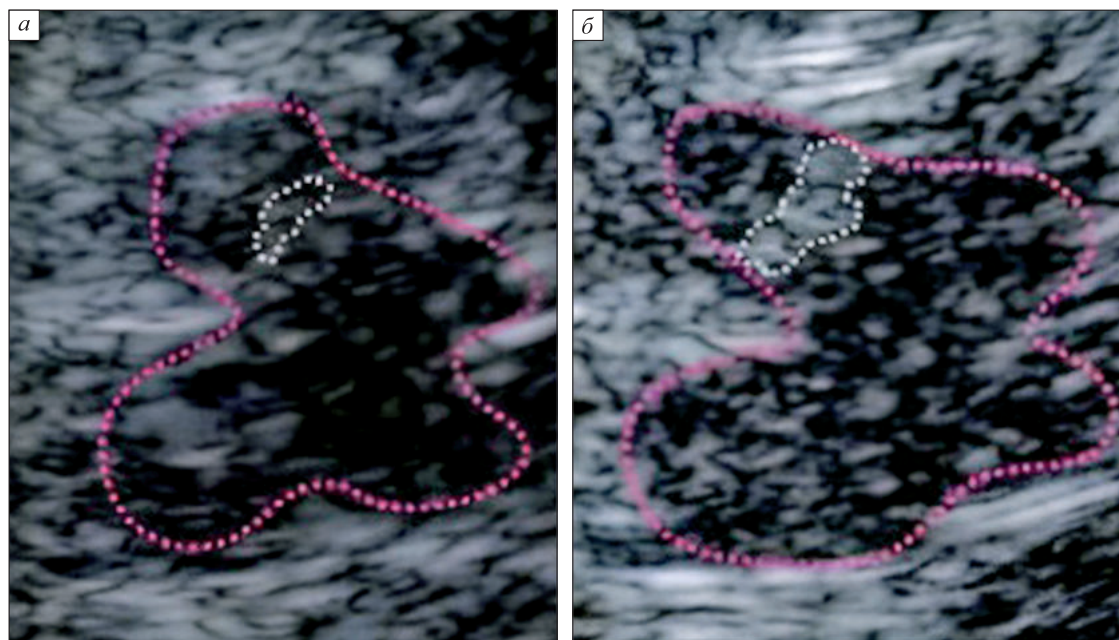


Рис. 1. ТКС среднего мозга в В-режиме. Площадь гиперэхогенности в ЧС (белая пунктирная линия) здорового человека (а) меньше, чем пациента с БП (б) [10]

Fig. 1. Transcranial B-mode sonography of the midbrain. Area of hyperechogenicity in the substantia nigra (white dotted line) of healthy person (a) is less than in patient with Parkinson's disease (b) [10]

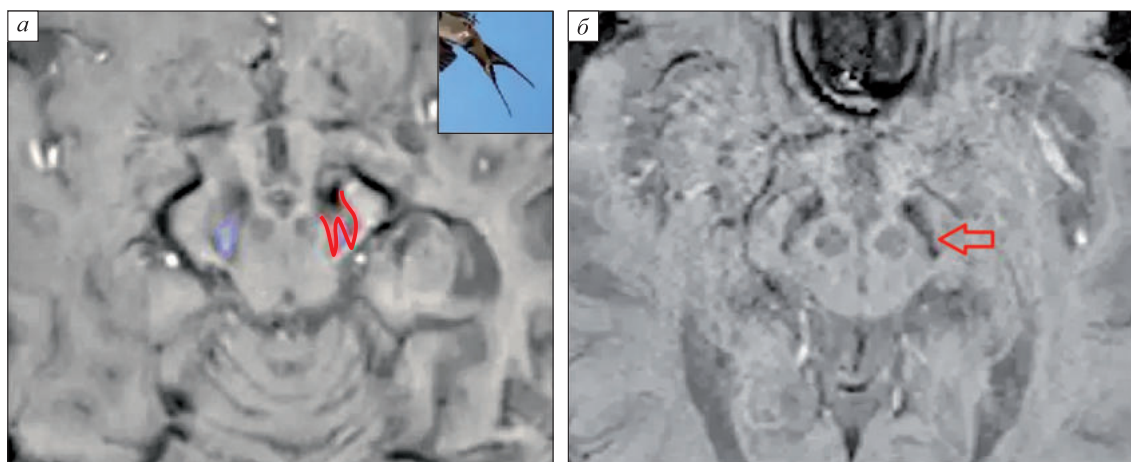


Рис. 2. МРТ головного мозга. Импульсная последовательность SWI. Томограф напряженностью магнитного поля 3Т. Визуализируется изоинтенсивный белому веществу сигнал от области ЧС (выделена синим) (а); симптом «ласточкин хвоста» достоверно не определяется (красная стрелка), что косвенно свидетельствует о наличии нейродегенеративного заболевания у пациента с подтвержденной БП (б)

Fig. 2. Brain MRI. SWI pulse sequence. 3T magnetic field strength. An isointense white matter signal from the SN area (highlighted in blue) is visualized (a); the «swallowtail» sign is not reliably detected (red arrow), which indirectly indicates the presence of a neurodegenerative disease in a patient with confirmed PD (b).

области лентикулостриарных сосудов может указывать на сосудистые паркинсонические синдромы [11].

Таким образом, ТКС представляет собой доступный, быстрый и дешевый метод, включенный на сегодняшний день во многие рекомендации по диагностике БП. Однако его чувствительность и специфичность варьируют, и применение метода ограничено в связи с особенностями получения изображения [12]. Несмотря на доступность и простоту, метод имеет ряд ограничений, снижающих диагностическую точность: разнообразные артефакты при проведении, отсутствие ультразвукового окна примерно у 8 % пациентов [13], квалификация врача. Поэтому ТКС можно рассматривать только как первичный инструментальный метод диагностики, дополняющий МРТ и ПЭТ.

МРТ предоставляет детальные изображения структурных изменений в головном мозге, позволяя выявлять атрофические процессы и изменения в ЧС. Современные методы МРТ, включая изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI), позволяют находить накопление железа в ЧС, что является характерным признаком БП.

Для диагностики БП особое значение представляют такие методики, как SWI, получение T2*- и T1-взвешенных изображений, каждая из которых позволяет получить уникальную информацию о патологических процессах, связанных с заболеванием. T1-взвешенные изображения с

изотропным вокселем (3D) применяют для оценки атрофии анатомических структур; так, создана визуальная шкала атрофии головного мозга для контроля пациентов с БП, где оценивается шесть анатомических структур. При этом SWI и T2*-взвешенные изображения обладают высокой чувствительностью к накоплению железа в тканях мозга: у больных БП наблюдается избыточное отложение железа в области ЧС, что приводит к снижению сигнала на T2*-взвешенных изображениях и появлению гипоинтенсивных областей на SWI (рис. 2). Эти изменения коррелируют с дегенерацией дофаминергических нейронов и могут служить маркерами прогрессирования заболевания [14]. Визуальный анализ наличия или отсутствия изменений сигнала на уровне нигросомы-1 используется в дифференциальной диагностике БП и эссенциального тремора [15]. В совокупности, использование SWI или T2*- и T1-взвешенных изображений в МРТ-исследованиях предоставляет комплексный подход к выявлению структурных изменений, связанных с БП, и повышает точность ее диагностики. Однако данные изменения также не являются специфическими и могут встречаться при ряде других состояний, а также при отсутствии клинической симптоматики [16].

Структура компактной части ЧС отличается неоднородностью: ее дофаминергические нейроны организованы в клеточные кластеры, называемые нигросомами. В норме в каждой нигросоме определяется пониженный уровень

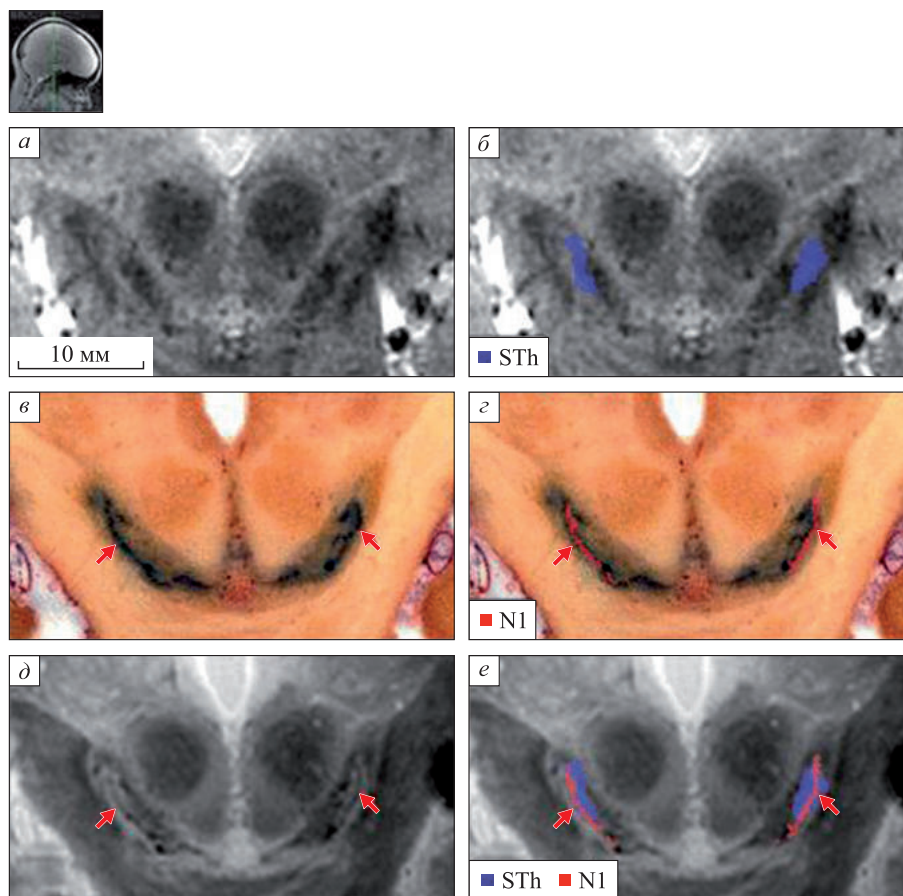


Рис. 3. Гиперинтенсивная внутренняя часть «ласточкиного хвоста» на T2*-взвешенных изображениях (STh) и нигросома-1 (N1) частично перекрываются, но имеют различную геометрию [19]

Fig. 3. The hyperintense inner portion of the dovetail on T2*-weighted images (STh) and nigrosome 1 (N1) partially overlap but have distinct geometries [19]

железа по сравнению с окружающими отделами ЧС. Развитие БП характеризуется стадийностью вовлечения нигросом в нейродегенеративный процесс [17]. Наиболее выраженные изменения при БП наблюдаются в дорсолатеральной части ЧС, известной как нигросома-1. В латентной стадии заболевания, которая может достигать 20 лет, гибель дофаминергических нейронов именно в нигросоме-1 может составлять до 98 % [18], что делает ее основным объектом МРТ-исследования у пациентов с БП. Изменения в нигросоме-1 при БП впервые подробно описаны в 2013 г. группой исследователей под руководством Гленна К. Берда. Ученые обнаружили, что нигросома-1 – небольшая область ЧС в среднем мозге, содержащая плотные скопления дофаминергических нейронов, – подвергается особенно выраженной дегенерации при БП.

В 2022 г. вышла статья, пересматривающая специфический паттерн накопления железа [19]. В этом исследовании данные прижизненной МРТ с напряженностью магнитного поля 7 Тл (с

трехмерной визуализацией в режиме реального времени) сравнивались с результатами посмертной МРТ и иммуногистохимического анализа. Выяснилось, что радиологически определяемая область STh и нигросома-1 (N1) частично перекрываются. На рис. 3 (а, б) представлены прижизненные изображения, взвешенные по T2* (T2*-ВИ), у женщины 29 лет. Овальная область STh сегментирована последовательно (рис. 2, в) (коэффициент внутриэкспертной согласованности Дайса $0,51 \pm 0,14$ (среднее арифметическое и стандартное отклонение, $M \pm SD$)), на косых коронарных срезах ее ширина и длина составляли соответственно $2,2 \pm 0,5$ и $5,3 \pm 1,0$ мм. На косых коронарных посмертных изображениях с блочной поверхностью у трупа женщины 75 лет представлена нигросома-1 (указана стрелками) в виде вытянутой изогнутой полосы шириной $0,8 \pm 0,3$ мм и длиной $7,1 \pm 1,1$ мм (рис. 2, в, г), которая, таким образом, была статистически значимо тоньше ($p < 0,001$) и длиннее ($p = 0,003$), чем STh. На посмертном T2*-ВИ у того же трупа нигро-

сома-1 последовательно визуализируется как гипоинтенсивная полоса (указана стрелками) (рис. 2, *д*). После совмещения с посмертным T2*-ВИ нигросома-1 (указана стрелками) и ST_h выглядят как отдельные структуры, лишь частично перекрывающиеся, их средний коэффициент Дайса составил $0,18 \pm 0,08$; таким образом, отсутствие симптома «хвоста ласточки», вероятно, коррелирует с поражением не только нигросомы-1.

Ограничением использования структурной МРТ при БП является напряженность магнитного поля не менее 3 Тл, что является достаточно большой проблемой ввиду дороговизны и низкой доступности исследования [20]; кроме того, наличие динамических артефактов (возникающих при движении головой) может ухудшать качество, что приводит к неправильной интерпретации изображений. Опыт врача играет важную роль, так как изменения могут быть недостаточно выражены, а область ЧС имеет различные варианты строения [21].

Одним из методов, позволяющим повысить контрастность МРТ-изображений за счет оценки микроструктурных особенностей ткани, является визуализация переноса намагниченности (МТИ). Метод основан на явлении переноса намагниченности (МТ) – обмене намагниченностью между протонами, связанными с макромолекулами (например, миелином), и свободными протонами воды. Для его применения используются нерезонансные радиочастотные импульсы, которые избирательно воздействуют на пул связанных протонов. Количественной мерой этого эффекта служит коэффициент переноса намагниченности (МТR), который рассчитывается путем сравнения интенсивности сигнала при использовании МТ-импульсов и без них. МТR обладает высокой чувствительностью к структурным изменениям мозговой паренхимы (таким как плотность миелина и аксонов), которые могут остаться незамеченными при рутинном МРТ-исследовании [22]. Снижение МТR наблюдалось в ЧС и базальных ганглиях (бледном шаре, скорлупе, хвостом ядра) у пациентов с БП [23, 24].

Для верификации микроструктурных изменений головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях используются постобработки полученных данных МРТ. Одним из таких методов является воксельная морфометрия (VBM) – метод количественного анализа структурных изменений мозга на основе данных МРТ. Для ее проведения используются специализированные программные пакеты, такие как FSL (FMRIB Software Library) или SPM (Statistical Parametric Mapping). Для оценки корковой морфологии может также применяться поверхностный анализ, доступный, например, в пакете FreeSurfer [25].

МРТ-морфометрия в диагностике БП

МРТ-морфометрия представляет собой количественный метод анализа структурных изменений головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, включая БП. Этот метод включает VBM, корреляционный анализ толщины коры (СТА) и анализ поверхностной морфологии мозга (SBA), что позволяет оценить изменения объемов серого и белого вещества, а также выявить характерные атрофические паттерны, отличающие БП от других паркинсонических синдромов [26]. В контексте дифференциальной диагностики БП VBM может предоставлять ценные данные о специфических паттернах атрофии, что способствует отличию БП от других форм паркинсонизма.

В ряде исследований с применением VBM выявлены структурные особенности в мозге больных БП. Так, Н. Wilson et al. обнаружили связь когнитивных нарушений и истончения серого вещества [27]. Анализ всего мозга по вершинам коры головного мозга выявил истончение коры в орбитофронтальной коре на ранней стадии БП ($p = 0,011$), а также в верхней лобной извилине ($p = 0,002$), каудальной средней лобной извилине ($p = 0,001$) и нижней теменной доле ($p = 0,006$) при БП средней тяжести. У пациентов с тяжелой формой БП наблюдалось дополнительное истончение коры в височной и затылочной долях ($p < 0,005$). При умеренной степени БП обнаружена потеря объема подкорковых структур в таламусе ($p = 0,012$) и гиппокампе ($p = 0,032$), которая распространялась на хвостатое ядро ($p = 0,012$), скорлупу ($p = 0,042$) и миндалевидное тело ($p = 0,008$) при тяжелой степени БП. Увеличение продолжительности заболевания и степени тяжести двигательных нарушений коррелировало с истончением коры головного мозга в лобной, височной, теменной и затылочной долях, а также с уменьшением объема подкорковых структур в таламусе, хвостом ядра, скорлупе, миндалевидном теле и гиппокампе. Более низкий общий когнитивный статус, измеренный с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE), был ассоциирован с истончением коры головного мозга в височной, теменной, лобной и поясной долях, а также с потерей объема гиппокампа ($r = 0,31$; $p = 0,009$). Это позволяет предположить, что субклинические патологические изменения происходят до начала когнитивных нарушений [27].

У больных БП, выявленной на момент постановки диагноза, области коры головного мозга с более тесными связями с подкорковой сетью демонстрировали более выраженную атрофию коры головного мозга в течение одного года [28]. Авторы предполагают, что

нейротоксичность вызвана распространением и накоплением токсичных веществ в нейронной сети головного мозга. Для классификации МРТ-изображений полезно анализировать разные области в зависимости от пола: у мужчин чаще поражаются базальные ганглии, ствол головного мозга, четвертый желудочек, латеральный желудочек и мозжечок, в то время как у женщин – затылочная доля, таламус, базальные ганглии, небольшая часть мозжечка и лобная доля, что требует дальнейшего изучения [29].

Таким образом, VBM представляется перспективным методом изучения, в первую очередь, оценки атрофического процесса коры головного мозга, начиная с самых ранних стадий болезни, когда шесть визуально оценочных стадий атрофии (с оценкой орбитофронтальной и задней коры, передней поясной, лобно-островковой, передней височной и медиальной височной извилин [30]) могут еще не выявлять изменений. Ряд исследований с использованием VBM показывают, что у пациентов с БП наблюдается прогрессирующая атрофия серого вещества в орбитофронтальной коре, островке, поясной извилине и базальных ганглиях, особенно в ЧС [31]. Анализ толщины коры выявляет истончение в теменной и лобной областях, что коррелирует с когнитивными нарушениями на более поздних стадиях БП [26]. МРТ-морфометрия также играет важную роль в дифференциации БП от других нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, таких как множественная системная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич; в первом случае наблюдается атрофия моста и мозжечка, во втором – снижение объема среднего мозга, выраженное в уменьшении отношения среднего мозга к мосту [32].

Перспективы и автоматизированные методы анализа

Современные подходы включают использование машинного обучения и автоматизированных алгоритмов анализа МРТ-данных для повышения точности диагностики. Методы глубокого обучения, такие как CNN (convolutional neural networks), позволяют классифицировать пациентов с БП и здоровых добровольцев с высокой точностью, что открывает перспективы для разработки объективных биомаркеров заболевания [33]. Таким образом, МРТ-морфометрия является важным инструментом в выявлении структурных изменений мозга при БП, особенно на ранних стадиях. Дальнейшее развитие автоматизированных методов анализа позволит повысить диагностическую точность и поможет в мониторинге прогрессирования заболевания. Из ограничений данного метода можно отметить наличие аппарата МРТ

напряженностью магнитного поля 1,5 Тл нового поколения, где есть возможность применять протоколы сканирования с использованием 3D-T1-взвешенных изображений, наличие станции для обработки изображений, а также подверженность артефактам движения при сканировании.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является современным методом рентгеновской диагностики, позволяющим получать детальные послойные изображения структур головного мозга. В контексте БП нативная МСКТ может быть использована для выявления неспецифической атрофии больших полушарий, однако других патогномичных признаков на КТ-исследовании головного мозга при БП не выявлено. К минусам КТ-исследования можно отнести лучевую нагрузку и низкую диагностическую значимость, так как отсутствуют специфические диагностические паттерны [34].

Функциональные методы нейровизуализации БП

ОФЭКТ с использованием ^{123}I -иофлупана (торговая марка DaTscan) служит одним из ключевых методов визуализации дофаминергической системы, способствуя выявлению нейродегенеративных изменений на ранних стадиях БП. Она позволяет визуализировать пресинаптические дофаминовые транспортеры, обеспечивая оценку функционального состояния дофаминергической системы [35], и обладает высокой чувствительностью при дифференциальной диагностике БП от эссенциального тремора и других экстрапирамидных синдромов [36]. При БП наблюдается асимметричное снижение накопления ^{123}I -иофлупана (рис. 4), преимущественно в задних отделах полосатого тела, что отличает его от эссенциального тремора, при котором накопление DaTscan остается в норме [37]. Показано, что степень снижения связывания ^{123}I -иофлупана коррелирует с выраженностью моторных симптомов БП, что делает ОФЭКТ полезной не только для диагностики, но и для мониторинга прогрессирования заболевания. Однако метод не позволяет достоверно различать БП и атипичные паркинсонические синдромы (множественная системная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич), так как при них также отмечается снижение накопления радиофармпрепарата.

Таким образом, ОФЭКТ с ^{123}I -иофлупаном является ценным инструментом в диагностике БП, особенно на ранних стадиях, когда клинические проявления не позволяют точно дифференцировать заболевание. Использование данного метода в сочетании с клиническим обследованием и другими нейровизуализационными под-

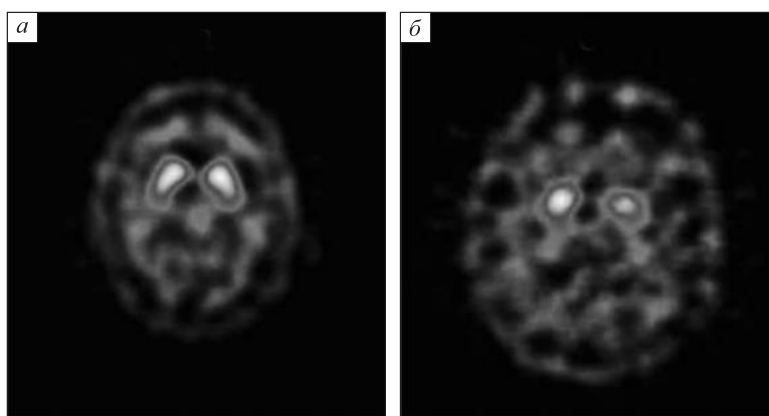


Рис. 4. ОФЭКТ головного мозга пациента с БП (а) и нормальная ОФЭКТ-картина накопления препарата (б) [38]

Fig. 4. SPECT of the brain of a patient with Parkinson's disease (a) and a normal SPECT picture of drug accumulation (б) [38]

ходами повышает точность диагностики и позволяет оптимизировать тактику лечения пациентов. К минусам исследования относится лучевая нагрузка.

ПЭТ-КТ – эффективный метод ранней диагностики БП с использованием различных радиофармпрепаратов, таких как ^{18}F -фтордопа, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, ^{18}F -FP-CIT (N-(3-фторпропил)-2β-карбоксиметокси-3β-(4-йодфенил)нортропан), позволяет количественно оценить метаболическую активность дофаминергических нейронов. ПЭТ-КТ дает возможность выявить снижение дофаминовой активности в стриатуме уже на ранних стадиях БП и дифференцировать ее от других нейродегенеративных заболеваний [39]. Ограничением метода является лучевая и радиационная нагрузка. Методика с использованием ^{18}F -дезоксиглюкозы основана на оценке метаболической активности нейронов. Для БП характерно снижение метаболизма в постцентральной извилине и префронтальной коре при сохраненной активности в задних отделах мозга, что отличает ее от атипичных форм паркинсонизма [40]. Однако из-за низкой специфичности метода его редко используют в качестве основного диагностического инструмента при БП. Радиофармпрепарат ^{18}F -FP-CIT, аналог ^{123}I -иофлупана, позволяет визуализировать транспортер дофамина; обладает высокой чувствительностью в выявлении БП, сравнимой с ^{18}F -фтордопа [41].

ПЭТ-КТ с различными радиофармпрепаратами позволяет не только выявлять БП на доклинических стадиях, но и дифференцировать ее от других нейродегенеративных расстройств. ^{18}F -фтордопа остается «золотым стандартом» визуализации нигростриарной дегенерации, в то время как ^{18}F -фтордезоксиглюкоза и ^{18}F -FP-CIT

могут использоваться для уточняющей диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания.

Визуализация перфузии

Для количественной оценки перфузии при БП используют бесконтрастную перфузионную МРТ – артериальную спин-меченую (ASL) визуализацию [42, 43]. ASL-визуализация как количественный и функциональный метод измеряет перфузию тканей с помощью магнитно-меченых протонов с радиочастотными волнами в составе воды артериальной крови в качестве эндогенного индикатора. Последние технические достижения повысили чувствительность, а также расширили возможности применения метода [44]. Показано, что при БП наблюдается снижение перфузии в коре головного мозга, сохранение или снижение перфузии в базальных ганглиях и сохранение перфузии в сенсомоторных областях [41, 42]. Несколько исследований с использованием МРТ с контрастным усилением при БП последовательно показали симметричную гипоперфузию коры головного мозга, затрагивающую преимущественно теменно-затылочные области и дорсолатеральную префронтальную кору [41]. У пациентов с БП и деменцией дефицит перфузии в задней части мозга был более выраженным, чем у лиц без деменции [45].

При болезни Паркинсона зоны сниженного метаболизма глюкозы (по данным ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой) и нарушенной перфузии (по данным ASL-MPT) в значительной степени перекрываются [46]. ASL-MPT может выявить БП на ранних стадиях, когда у пациентов наблюдаются характерные нарушения метаболизма, обнаруживаемые с помощью ПЭТ с ^{18}F -фтор-

дезоксиглюкозой, которые характеризуются относительно повышенным метаболизмом в бледном шаре, скорлупе, таламусе, мозжечке, мосте и сенсомоторной коре и снижением метаболизма в латеральных лобных и теменно-затылочных областях [47–49].

L. Pelizzari et al. с использованием ASL оценивали кровотоки в белом веществе и объем серого вещества у пациентов с ранней стадией БП, уделяя особое внимание областям мозга, относящимся к зрительно-пространственным и исполнительным системам. Авторы обнаружили гипоперфузию теменной доли при отсутствии атрофии ее серого вещества, а также связь этого показателя с результатами теста ТМТА [50]. Ограничением метода является наличие специального программного

обеспечения, однако возможность его установки есть не у всех современных представителей на рынке медицинского оборудования.

Функциональная МРТ (фМРТ) широко используется для изучения аномальных паттернов функциональной связанности в состоянии покоя у пациентов с двигательными расстройствами, например, такими как идиопатическая БП и атипичный паркинсонизм. фМРТ в состоянии покоя (rs-фМРТ) основана на спонтанных колебаниях сигналов, зависящих от уровня кислорода в крови (BOLD), которые возникают в результате обработки нейронной информации на синаптическом уровне в определенных областях мозга в соответствии с парамагнитными свойствами крови [51]. Временная согласованность паттернов активно-

Сравнение информативности и ограничения методов визуализации для диагностики БП

Comparison of the information content and limitations of visualization methods for diagnosing Parkinson's disease

Метод	Плюсы	Минусы
ПЭТ-КТ и ОФЭКТ	Высокая чувствительность и специфичность на поздних стадиях заболевания, возможность оценки прогрессирования заболевания	Низкая доступность процедуры, высокая лучевая нагрузка, использование радиофармпрепарата, ограничение оценки структурных изменений головного мозга
Нативное КТ-исследование головного мозга (с контрастным усилением и без него)	Быстрота выполнения, что важно из-за наличия динамических артефактов. Возможность оценки атрофии больших полушарий мозга, обширных зон нарушения мозгового кровообращения	Нет достоверных данных по диагностике БП, лучевая нагрузка
МРТ (SWI, T2*)	Неинвазивный, безопасный метод, с высокой специфичностью	Динамические артефакты (на фоне движения пациента), напряженность магнитного поля не менее 3 Тл
VBM	Неинвазивный, безопасный метод, с высокой чувствительностью и специфичностью. Возможность проведения исследования на томографах от 1,5 Тл	Подверженность динамическим артефактам, ограничение при большом количестве гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга, необходимо предусмотренное программное обеспечение для постобработки
MTI	Неинвазивный безопасный метод. Позволяет выявлять изменения при БП на томографах от 1,5 Тл	Подверженность динамическим артефактам, малое количество научных работ, связанных с БП
ASL-MPT	Относительно безопасный метод. Сопоставим с ПЭТ-КТ по информативности	Подверженность динамическим артефактам, малое количество научных работ, связанных с БП
rs-фМРТ	Неинвазивный, безопасный метод, с высокой чувствительностью и специфичностью. Возможность проведения исследования на томографах от 1,5 Тл	Те же, что для VBM; необходима дополнительная последовательность, предустановленная на малом количестве томографов
ТКС	Самый доступный метод из имеющихся на данный момент. Высокая чувствительность и специфичность	Субъективный характер интерпретации, зависит от опыта врача-диагноста. Ложноположительные результаты при атеросклерозе, невозможность выполнения при высоком индексе массы тела. Нередко «закрытое» височное окно

сти нейронов в разных областях мозга представляет собой так называемую функциональную связность (FC) [52]. Для интерпретации данных rs-фМРТ можно использовать различные подходы, такие как анализ FC на основе семян, независимый компонентный анализ на основе сети и теории графов [52].

В метаанализ [53] вошли 25 исследований (в том числе 973 пациента с БП и 766 здоровых людей). У больных БП была снижена амплитуда низкочастотных колебаний (ALFF) в левой верхней височной извилине (STG), левой верхней лобной извилине (SFG), левой медиальной лобной извилине (MFG), левом предклинье (PCUN) и правом чечевицеобразном ядре по сравнению со здоровыми людьми. При БП наблюдалось увеличение ALFF в правой SFG, левой верхней теменной доле (SPL), левой STG, правой веретенообразной извилине, левой нижней височной извилине (ITG) и правой парагиппокампальной извилине (PHG) и уменьшение региональной однородности (ReHo) в правом своде, правой MFG, левом кульмене и левом таламусе по сравнению с контрольной группой. У больных БП величина ReHo в правой SFG была больше, а FC в правой задней поясной извилине – меньше, чем у лиц контрольной группы. Исследователи подтвердили, что при БП функциональные нарушения развиваются в областях мозга, связанных с моторикой, эмоциями и когнитивными функциями. Данные rs-фМРТ о нарушениях в указанных областях могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров для ранней диагностики БП [53].

Как видно из таблицы, современные методы нейровизуализации обладают разной чувствительностью и дополняют клинические данные при БП. Однако на данный момент ни один из методов не позволяет достоверно говорить о наличии заболевания, так как отсутствуют четкие лучевые биомаркеры БП, отличающие ее от других форм паркинсонизма.

Заключение

Обзор современных методов нейровизуализации, применяемых для диагностики БП, демонстрирует, что ни один из них не дает возможности поставить диагноз на ранней стадии, и только комплексный подход, включающий МРТ (с акцентом на SWI или T2*- и T1-взвешенные последовательности), МП, визуализацию перфузии, УЗИ, ОФЭКТ, ПЭТ-КТ, повышает точность выявления и дифференциальной диагностики различных форм паркинсонизма. К самым доступным методам, с известными ограничениями, можно отнести ТКС, выполняемую на первичном этапе подозрения БП.

Анализ литературы показывает, что перспективным направлением является разработка новых диагностических критериев БП на основе методов структурной и функциональной МРТ. Применение современных алгоритмов постобработки позволяет выявлять микроструктурные изменения тканей и ранние признаки коннектопатии. Дополнительными преимуществами МРТ являются ее неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки и широкая доступность. Особого внимания заслуживает VBM, которая позволяет количественно оценивать атрофические изменения в структурах мозга, связанные с двигательными и когнитивными нарушениями [54].

Современные исследования подтверждают, что применение VBM существенно улучшает дифференциальную диагностику БП, позволяя отличать ее от атипичных паркинсонических синдромов, таких как множественная системная атрофия и прогрессирующий надъядерный паралич. В целом, интеграция данных структурной и функциональной нейровизуализации, в центре которой находится воксельная морфометрия, представляет собой перспективный мощный инструмент для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования БП.

Список литературы / References

1. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525–535. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9
2. Pringsheim T., Jette N., Frolkis A., Steeves T.D. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Mov. Disord.* 2014;29(13):1583–1590. doi: 10.1002/mds.25945
3. Sy M.A.C., Fernandez H.H. Pharmacological treatment of early motor manifestations of Parkinson disease (PD). *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1331–1338. doi: 10.1007/s13311-020-00924-4
4. Luo Y., Qiao L., Li M., Wen X., Zhang W., Li X. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front. Aging Neurosci.* 2025;10(16):1498756. doi: 10.3389/fnagi.2024.1498756
5. Su D., Cui Y., He C., Yin P., Bai R., Zhu J., Lam J.S.T., Zhang J., Yan R., Zheng X., Wu J., Zhao D., Wang A., Zhou M., Feng T. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of Global Burden of Disease Study 2021. *BMJ Glob. Health.* 2025;388:e080952. doi:10.1136/bmj-2024-080952
6. Иллариошкин С.Н., Левин О.С. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. М.: ИПК Парето-Принт, 2017. 336 с.

- Illarioshkin S.N., Levin O.S. Guide to the diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Moscow: IPK Pareto-Print, 2017. 336 p. [In Russian].
7. Tolosa E., Garrido A., Scholz S.W., Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(5):385–397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2
8. Sapronova M.R., Dmitrenko D.V., Shnaider N.A., Molgachev A.A. Diagnostics of Parkinson's disease. Part 2. Possibilities of structural neuroimaging. *Doctor.Ru.* 2021;20(5):33–38. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-33-38
9. Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 2006;70:249–254. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0_38
10. Lingor P., Liman J., Kallenberg K., Sahlmann C.-O., Bähr M. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. In: *Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease*. Ed. A.K. Rana. InTech, 2011;1–20. doi: 10.5772/18987
11. Crespo-Cuevas A.M., Lopez-Cancio E., Caceres C., Gonzalez A., Isperto L., Hernandez-Perez M., Mataro M., Planas A., Canento T., Martin L., Arenillas J.F., Alvarez R., Vilas D. Third ventricle width assessed by transcranial sonography as predictor of long-term cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 2020;73(2):741–749. doi: 10.3233/JAD-190949
12. Zhang Y.Y., Jiang X.H., Zhu P.P., Zhuo W.Y., Liu L.B. Advancements in understanding substantia nigra hyperechogenicity via transcranial sonography in Parkinson's disease and its clinical implications. *Front. Neurol.* 2024;18(15):1407860. doi: 10.3389/fneur.2024.1407860
13. Иллариошкин С.Н., Четкин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. М.: АТМО, 2014. 176 с.
- Illarioshkin S.N., Chechetkin A.O., Fedotova E.Yu. Transcranial sonography in extrapyramidal diseases. Moscow: АТМО, 2014. 176 p. [In Russian].
14. Haller S., Badoud S., Nguyen D., Barnaure I., Montandon M.L., Lovblad K.O., Burkhard P.R. Differentiation between Parkinson disease and other forms of Parkinsonism using support vector machine analysis of susceptibility-weighted imaging (SWI): Initial results. *Eur. Radiol.* 2013;23(1):12–19. doi: 10.1007/s00330-012-2579-y
15. Москаленко А.Н., Филатов А.С., Федотова Е.Ю., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Визуальный анализ нигросомы-1 в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и эссенциального тремора. *Вестн. РГМУ.* 2022;(1):13–20. doi: 10.24075/vrgmu.2022.002
- Moskalenko A.N., Filatov A.S., Fedotova E.Yu., Konovalov R.N., Illarioshkin S.N. Visual analysis of nigrosoma-1 in the differential diagnosis of Parkinson's disease and essential tremor. *Vestnik Rossiiskogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University.* 2022;(1):13–20. [In Russian]. doi: 10.24075/vrgmu.2022.002
16. Stacy M., Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol. Clin.* 1992;10(2):341–359.
17. Schwarz S.T., Mougin O., Xing Y., Blazejewska A., Bajaj N., Auer D.P., Gowland P. Parkinson's disease related signal change in the nigrosomes 1–5 and the substantia nigra using T2* weighted 7T MRI. *Neuroimage Clin.* 2018;24(19):683–689. doi: 10.1016/j.nicl.2018.05.027
18. Jin L., Wang J., Wang C., Lian D., Zhou Y., Zhang Y., Lv M., Li Y., Huang Z., Cheng X., Fei G., Liu K., Zeng M., Zhong C. Combined visualization of nigrosome-1 and neuromelanin in the substantia nigra using 3T MRI for the differential diagnosis of essential tremor and de novo Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 2019;10:100. doi: 10.3389/fneur.2019.00100
19. Brammerloh M., Kirilina E., Alkemade A., Bazin P.L., Jantzen C., Jäger C., Herrler A., Pine K.J., Gowland P.A., Morawski M., Forstmann B.U., Weiskopf N. Swallow tail sign: revisited. *Radiology.* 2022;305(3):674–677. doi: 10.1148/radiol.212696
20. Панова Л.В., Панова А.Ю. Доступность современных медицинских технологий в России и странах Европы. *Экономическая социология.* 2020;20(5):385–397. doi: 10.17323/1726-3247-2020-5-58-93
- Panova L.V., Panova A.Yu. Availability of modern medical technologies in Russia and European countries. *Ekonomicheskaya sotsiologiya = Economic Sociology.* 2020;20(5):385–397. [In Russian]. doi: 10.17323/1726-3247-2020-5-58-93
21. Schwarz S.T., Afzal M., Morgan P.S., Bajaj N., Gowland P.A., Auer D.P. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome – a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e93814. doi: 10.1371/journal.pone.0093814
22. Grossman R.I., Gomori J.M., Ramer K.N., Lexa F.J., Schnall M.D. Magnetization transfer: theory and clinical applications in neuroradiology. *Radiographics.* 1994;14(2):279–290. doi: 10.1148/radiographics.14.2.8190954
23. Tambasco N., Belcastro V., Sarchielli P., Floridi P., Pierguidi L., Menichetti C., Castrioto A., Chiarini P., Parnetti L., Eusebi P., Calabresi P., Rossi A. A magnetization transfer study of mild and advanced Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2011;18(3):471–477. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03184.x
24. Eckert T., Sailer M., Kaufmann J., Schradler C., Peschel T., Bodammer N., Heinze H.J., Schoenfeld M.A. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetiza-

- tion transfer imaging. *Neuroimage*. 2004;21(1):229–235. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.028
25. Goto M., Abe O., Hagiwara A., Fujita S., Kamagata K., Hori M., Aoki S., Osada T., Konishi S., Masutani Y., Sakamoto H., Sakano Y., Kyogoku S., Daida H. Advantages of using both voxel- and surface-based morphometry in cortical morphology analysis: a review of various applications. *Magn. Reson. Med. Sci.* 2022;21(1):41–57. doi: 10.2463/mrms.rev.2021-0096
26. Gama R.L., Tavora D.F., Bomfim R.C., Silva C.E., Bruin V.M., Bruin P.F. Morphometry MRI in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2010;68(3):333–338. doi: 10.1590/s0004-282x2010000300001
27. Wilson H., Niccolini F., Pellicano C., Politis M. Cortical thinning across Parkinson's disease stages and clinical correlates. *J. Neurol. Sci.* 2019;15(398):31–38. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.020
28. Yau Y., Zeighami Y., Baker T.E., Larcher K., Vainik U., Dadar M., Fonov V.S., Hagmann P., Griffa A., Misic B., Collins D.L., Dagher A. Network connectivity determines cortical thinning in early Parkinson's disease progression. *Nat. Commun.* 2018;9(1):12. doi: 10.1038/s41467-017-02416-0
29. Solana-Lavalle G., Rosas-Romero R. Classification of PPMI MRI scans with voxel-based morphometry and machine learning to assist in the diagnosis of Parkinson's disease. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2020;198:105793. doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105793
30. Yu L., Ying F., Yi-Fang Z., Jian-Ping H., Xiao-Zhen L., Nai-Qing C., Qiang W., Yi-Jing Z., Yi L., Dai-Rong C., Ning W. Six visual rating scales as a biomarker for monitoring atrophied brain volume in Parkinson's disease. *Aging. Dis.* 2020;11(5):1082–1090. doi: 10.14336/AD.2019.1103
31. Gao Y., Nie K., Huang B., Mei M., Guo M., Xie S., Huang Z., Wang L., Zhao J., Zhang Y., Wang L. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neurosci. Lett.* 2017;29(658):121–132. doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.028
32. Li Y., Yuan T., Gao L., Sun W., Du X., Sun Z., Fan K., Qiu R., Zhang Y. The value of quantitative susceptibility mapping and morphometry in the differential diagnosis of parkinsonism. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2025;46(7):1429–1438. doi: 10.3174/ajnr.A8665
33. Pisarkova V., Lopukhova E., Yamileva A., Kovtunenkov A., Voronkov G., Grakhova E., Kutluyarov R., Bilyalov A. Machine learning methods for medical diagnostics based on a multimodal approach: a brief review. *ICFNDS '22: Proceedings of the 6th International Conference on Future*. Tashkent, 2023;679–683. doi: 10.1145/3584202.3584305
34. Manchev L., Mancheva-Ganeva V., Manchev I., Traikova N. Clinical and computed tomography studies of Parkinson's disease. *Int. J. Sci. Res. (Raipur)*. 2013;4(6):1463–1467.
35. Gerasimou G., Costa D.C., Papanastasiou E., Bostanjiopoulou S. SPECT study with I-123-Ioflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor: is there any correlation with Parkinson's disease? *Ann. Nucl. Med.* 2012;26(4):337–344. doi: 10.1007/s12149-012-0577-4
36. Cummings J.L., Fine M.J., Grachev I.D., Jarocke C.R., Johnson M.K., Kuo P.H., Schaefer K.L., Oberdorf J.A., Rezak M., Riley D.E., Truong D. Effective and efficient diagnosis of parkinsonism: the role of dopamine transporter SPECT imaging with ioflupane I-123 injection (DaTscan™). *Am. J. Manag. Care.* 2014;20(5):97–109.
37. Gayed I., Joseph U., Fanous M., Wan D., Schiess M., Ondo W., Won K.S. The impact of DaTscan in the diagnosis of Parkinson disease. *Clin. Nucl. Med.* 2015;40(5):390–393. doi: 10.1097/RLU.0000000000000766
38. Soriano C.A., Garcia V.A.M., Cortes R.M., Rodado M.S., Poblete G.V.M., Ruiz S.S., Talavera R.M.P., Vaamonde C.J. 123-I ioflupane (Datscan) presynaptic nigrostriatal imaging in patients with movement disorders. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 2005;48(2):115–125. doi: 10.1590/S1516-89132005000700017
39. Tripathi M., Dhawan V., Peng S., Kushwaha S., Batla A., Jaimini A., D'Souza M.M., Sharma R., Saw S., Mondal A. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology*. 2013;55(4):483–492. doi: 10.1007/s00234-012-1132-7
40. Zhao P., Zhang B., Gao S. 18F-FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012;18(1):60–62. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70020-7
41. Ahn J.H., Kim M.H., Lee K., Oh K., Lim H., Kil H.S., Kwon S.J., Choi J.Y., Chi D.Y., Lee Y.J. Preclinical evaluation of [¹⁸F] FP-CIT, the radiotracer targeting dopamine transporter for diagnosing Parkinson's disease: pharmacokinetic and efficacy analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2024;14(1):59. doi: 10.1186/s13550-024-01121-6
42. Fernandez-Seara M.A., Mengual E., Vidorreta M., Aznarez-Sanado M., Loayza F.R., Villagra F., Irigoyen J., Pastor M.A. Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI. *Neuroimage*. 2012;59(3):2743–2750. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.033

43. Melzer T.R., Watts R., MacAskill M.R., Pearson J.F., Rueger S., Pitcher T.L., Livingston L., Graham C., Keenan R., Shankaranarayanan A., Alsop D.C., Dalrymple-Alford J.C., Anderson T.J. Arterial spin labelling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease. *Brain*. 2011;134(3):845–855. doi: 10.1093/brain/awq377
44. Heim B., Krismer F., de Marzi R., Sepi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2017;124(8):915–964. doi: 10.1007/s00702-017-1717-8
45. Holtbernd F., Eidelberg D. The utility of neuroimaging in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Semin. Neurol.* 2014;34(2):202–209. doi: 10.1055/s-0034-1381733
46. Teune L.K., Renken R.J., de Jong B.M., Willemsen A.T., van Osch M.J., Roerdink J.B., Dierckx R.A., Leenders K.L. Parkinson's disease-related perfusion and glucose metabolic brain patterns identified with PCASL-MRI and FDG-PET imaging. *Neuroimage Clin.* 2014;5:240–244. doi: 10.1016/J.Nicl.2014.06.007
47. Detre J.A., Rao H., Wang D.J., Chen Y.F., Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *Magn. Reson. Imaging.* 2012;35(5):1026–1037. doi: 10.1002/jmri.23581
48. Fernandez-Seara M.A., Mengual E., Vidorreta M., Aznarez-Sanado M., Loayza F.R., Villagra F., Irigoyen J., Pastor M.A. Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI. *Neuroimage.* 2012;59(3):2743–2750. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.033
49. Madhyastha T.M., Askren M.K., Boord P., Zhang J., Leverenz J.B., Grabowski T.J. Cerebral perfusion and cortical thickness indicate cortical involvement in mild Parkinson's disease. *J. Mov. Disord.* 2015;30(14):1893–1900. doi: 10.1002/mds.26128
50. Pelizzari L., Di Tella S., Rossetto F., Lagana M.M., Bergsland N., Pirastru A., Meloni M., Nemni R., Baglio F. Parietal perfusion alterations in Parkinson's disease patients without dementia. *Front. Neurol.* 2020;11:562. doi: 10.3389/fneur.2020.00562
51. Logothetis, N.K., Wandell B.A. Interpreting the BOLD Signal. *Annu. Rev. Physiol.* 2004;66(1):735–769. doi: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845
52. Friston K.J., Williams S., Howard R., Frackowiak R.S., Turner R. Movement-Related effects in fMRI time-series. *Magn. Reson. Med.* 1996;35(3):346–355. doi: 10.1002/mrm.1910350312
53. Gu L., Shu H., Xu H., Wang Y. Functional brain changes in Parkinson's disease: a whole brain ALE study. *J. Neurol. Sci.* 2022;43(10):5909–5916. doi: 10.1007/s10072-022-06272-9
54. Nyatega Ch.O., Li Q., Adamu M.J., Kawuwa H.B. Gray matter, white matter and cerebrospinal fluid abnormalities in Parkinson's disease: A voxel-based morphometry study. *Front. Psychiatry.* 2022;13:1027907. doi: 10.3389/fpsy.2022.1027907

Сведения об авторах:

Фадеев Александр Игоревич, ORCID: 0009-0002-0729-5182, e-mail: fadeev.al.ig@yandex.ru
Лукина Лариса Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1534-4490, e-mail: larisalu@yandex.ru
Ананьева Наталия Исаевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7087-0437, e-mail: ananieva_n@mail.ru
Михайлов Владимир Алексеевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-7700-2704, e-mail: vladmikh@yandex.ru
Раднаева Сэсэгма Мижитовна, ORCID: 0009-0000-2793-6798, e-mail: sesegma.1996@mail.ru

Information about the authors:

Alexandr I. Fadeev, ORCID: 0009-0002-0729-5182, e-mail: fadeev.al.ig@yandex.ru
Larisa V. Lukina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1534-4490, e-mail: larisalu@yandex.ru
Natalia I. Ananieva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7087-0437, e-mail: ananieva_n@mail.ru
Vladimir A. Mikhailov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7700-2704, e-mail: vladmikh@yandex.ru
Sesegma M. Radnaeva, ORCID: 0009-0000-2793-6798, e-mail: sesegma.1996@mail.ru

Поступила в редакцию 06.08.2025
После доработки 31.10.2025
После повторной доработки 23.02.2026
Принята к публикации 24.02.2026

Received 06.08.2025
Revision received 31.10.2025
Second revision received 23.02.2026
Accepted 24.02.2026

Древнее хирургическое вмешательство на височно-нижнечелюстном суставе и анатомия зубочелюстного аппарата женщины пазырыкской культуры на плато Укок

А.Ю. Летягин^{1,2}, Н.В. Полосьмак³, В.В. Каныгин², А.А. Савелов⁴, У.Н. Кречетова⁵, Р.Е. Тюстин²

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

² Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

³ Институт археологии и этнографии СО РАН

630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 17

⁴ Институт «Международный томографический центр» СО РАН

630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3А

⁵ АНО «Сибирский научно-исследовательский центр медицины и биотехнологий»

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 6/6

Резюме

Магнитно-резонансная томография (МРТ) и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) – современные визуализационные цифровые технологии, позволяющие исследовать останки древних людей без разрушения объектов исследования, с возможностью получения новых данных. Цель исследования – изучить анатомию и возможные изменения черепа женщины пазырыкской культуры (V–III вв. до н. э.). **Материал и методы.** Костный скелет мозгового и лицевого черепа с остаточными элементами мягких тканей – голова женщины 30–35 лет европеоидного типа из захоронения в кургане 2 могильника Верх-Кальджин-2 (III в. до н. э., плато Укок). Выполнены РКТ- и МРТ-исследования. 3D-обработка пакетов томограмм выполнена посредством программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer. **Результаты и их обсуждение.** Состояние зубных рядов укладывается в возраст археологического объекта в пределах 30–35 лет. По выявленным изменениям смоделированы особенности жизни людей, принадлежащих к древней культуре скотоводов Горного Алтая. За некоторое время до смерти женщина перенесла тяжелую черепно-мозговую травму с деформацией и смещением костей мозгового черепа, подвывихом и разрывом капсульно-связочного аппарата правого височно-нижнечелюстного сустава. Ей было выполнено хирургическое пособие для восстановления функции правого височно-нижнечелюстного сустава, которое помогло обеспечить подвижность нижней челюсти. После этого жизнь женщины продолжалась еще некоторое время, но в возрасте 30–35 лет она была похоронена на плато Укок (около 2,5 тыс. лет назад).

Ключевые слова: череп женщины, пазырыкская культура (III в. до н. э.), верхняя и нижняя челюсти, височно-нижнечелюстной сустав, искусственные изменения, патологические изменения, возрастные изменения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке госзадания FWNR-2023-0008 (НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН), FWZG-2025-0001 (Институт археологии и этнографии СО РАН), FSUS-2025-0008 (Новосибирский государственный университет).

Автор для переписки. Летягин А.Ю., e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Для цитирования. Летягин А.Ю., Полосьмак Н.В., Каныгин В.В., Савелов А.А., Кречетова У.Н., Тюстин Р.Е. Древнее хирургическое вмешательство на височно-нижнечелюстном суставе и анатомия зубочелюстного аппарата женщины пазырыкской культуры на плато Укок. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):45–54. doi: 10.18699/SSMJ20260205

Ancient surgical intervention on the temporomandibular joint and anatomy of the dental-maxillary apparatus of a woman of the Pazyryk culture on the Ukok plateau

A.Yu. Letyagin^{1,2}, N.V. Polosmak³, V.V. Kanygin², A.A. Savelov⁴, U.N. Krechetova⁵, R.E. Tyustin²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Arbuzova st., 6

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

³ Institute of Archaeology and Ethnography of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva ave., 17

⁴ International Tomography Center of SB RAS
630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3A

⁵ Autonomous Non-Commercial Organization “Siberian Research Center for Medicine and Biotechnology”
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva ave., 6/6

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) and X-ray computed tomography (X-ray CT) are modern digital imaging technologies that allow the study of the remains of ancient people without destroying the objects of study, with the possibility of obtaining new data. Aim of the study was to investigate the anatomy and possible changes in the skull of a woman of the Pazyryk culture (5th-3rd centuries BC). **Material and methods.** The bone skeleton of the cranial and facial skull, with residual elements of soft tissues – the head of a 30–35 year old woman of the Caucasian type from the burial in mound 2, Verkh-Kaldzhin 2 burial ground (3rd century BC, Ukok plateau). X-ray, CT and MRI studies were performed. 3D processing of tomogram packages was performed using RadiAnt DICOM Viewer software. **Results and discussion.** The condition of the dentition fits into the age of the archaeological object within 30–35 years. Based on the identified changes, the life features of people belonging to the ancient culture of pastoralists of the Altai Mountains were modeled. Some time before her death, the woman had suffered a severe craniocerebral injury with deformation and displacement of the cranial bones, with subluxation and rupture of the capsular-ligamentous apparatus of the right temporomandibular joint. She underwent surgery to restore the function of the right temporomandibular joint, which helped ensure the mobility of the lower jaw. After that, woman's life continued for some time, but at the age of 30–35 she was buried on the Ukok plateau (about 2.5 thousand years ago).

Key words: skull of a woman of the Pazyryk culture (3rd century BC), upper and lower jaws, temporomandibular joint, artificial changes, pathological changes, age-related changes.

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

Financing. The work was supported by the state assignment FWNR-2023-0008 (Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS), FWZG-2025-0001 (Institute of Archaeology and Ethnography of SB RAS), FSUS-2025-0008 (Novosibirsk State University).

Correspondence author. Letyagin A.Yu., e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Citation. Letyagin A.Yu., Polosmak N.V., Kanygin V.V., Savelov A.A., Krechetova U.N., Tyustin R.E. Ancient surgical intervention on the temporomandibular joint and anatomy of the dental-maxillary apparatus of a woman of the Pazyryk culture on the Ukok plateau. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):45–54. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260205

Введение

Исследование анатомических особенностей и функциональных характеристик мозгового чере-

па, лицевого черепа, височно-нижнечелюстного сустава и зубочелюстной системы имеют высокую значимость при изучении археологических

находок. Интерпретация полученных данных позволяет смоделировать особенности жизненного пути конкретного человека внутри сообщества и цивилизации. Для этого привлекаются методы цифровой визуализации, преобразования и анализа изображений с использованием компьютерной реконструкции и искусственного интеллекта [1].

Зубочелюстная система на стадии развития человека в последние несколько тысяч лет достаточно консервативна в отношении нормального количества постоянных зубов (32) и зубной формулы (2-1-2-3) несмотря на изменения в питании и образе жизни, что отражает наше общее эволюционное прошлое и всеядность. Отмечаются минимальные изменения зубочелюстной системы на фоне замедленного темпа эволюционных изменений в отличие от других систем организма. Однако это обобщение не абсолютно, поскольку существуют генетически обусловленные вариации, такие как отсутствие или наличие лишних зубов, что считается частью продолжающихся эволюционных тенденций развития зубов человека [2].

При этом жевательный аппарат – очень сложная, постоянно развивающаяся структура: формирование прикуса, окклюзии и артикуляции при движениях нижней челюсти зависит от многих факторов и изменяется в течение жизни. Это обусловлено многообразием вариантов морфологического строения зубов, возрастными и патологическими изменениями (на микро- и макроуровне), а также взаимоотношением зубных рядов и височно-нижнечелюстных суставов как элементов жевательного аппарата. Их можно оценить благодаря хорошей сохранности костных элементов древнего черепа, анализ изменений которых позволяет сделать выводы как об особенностях и аномалиях роста и развития зубочелюстно-лицевой системы, так и о состоянии здоровья и образе жизни, определить возраст человека на момент его захоронения. Патологические изменения (заболевания и травмы) могут привести к структурным и функциональным изменениям в жевательной системе как на микро-, так и на макроскопическом уровне [3]. Современные визуализационные технологии – МРТ и рентгеновская компьютерная томография (РКТ) – позволяют в трехмерном пространстве показать особенности строения черепа на микро- и макроуровне без его физического разрушения.

Цель исследования – изучить анатомию и прижизненные травматические изменения черепа женщины пазырыкской культуры (III в. до н. э.).

Материал и методы

Археологический объект – голова женщины европеоидного типа из захоронения в кургане 2 могильника Верх-Кальджин-2 (III в. до н. э., плато Укок, раскопки академика В.И. Молодина, 1995 г.). Декапитация выполнена при обряде захоронения. Возраст женщины на момент захоронения оценивается в 30–35 лет. Объект хранится в музее Института археологии и этнографии СО РАН. РКТ выполнена в лаборатории ядерной и инновационной медицины физического факультета НГУ на томографе MX-16-Slice (Philips, США) (551 срез, толщина срезов 0,75 мм, расстояние между срезами 0,375 мм, пиковое киловольтажное напряжение 140 кВ). МРТ выполнена в Международном томографическом центре СО РАН на томографе Achieva 1,5 Тл (Philips). Использовалась технология BFFE (TRIVE HR CLEAR®, Philips). Параметры последовательности: TR/TE: 4,8/2,4 мс, толщина среза 2,0 мм, межсрезное расстояние 1,0 мм (с целью не пропустить мелких изменений с субвоксельной величиной), пакет из 200 срезов, использовано негативное 3D-преобразование томограмм. Визуализирован костный скелет мозгового и лицевого черепа с остаточными элементами мягких тканей по левой стороне лицевого черепа, в левой височной яме, в обеих глазницах и в области лба. Визуализационный материал обрабатывали в программе RadiAnt DICOM Viewer (Medixant Software, Польша), версия 2025.3 BETA (64-bit), 29.08.2025 (<https://www.radiantviewer.com>), с использованием технологии построения 3D-MPR и 3D-моделей (MIP, MIP B/W), Fusion-повоксельного наложения.

Результаты и их обсуждение

Обнаружены остаточные элементы **мягких тканей лица** по левой стороне лицевого черепа, в левой височной яме, в обеих глазницах и в области лба, в правой височной зоне, а также остаточные элементы головного мозга в обеих задних черепных ямках и в правой средней черепной ямке. Визуализируются неравномерности в виде мелкоочаговых жидкостных включений в фрагментах ткани лица справа и слева (рис. 1, а) размером от 1–3 до 7–8 мм (слева и справа), сливающиеся в очаги до 12–15 мм в области левой височной зоны. Правая и левая глазницы имеют мягкотканное интраглазничное гомогенное содержимое, которое располагается в дорзальной части глазниц и, вероятно, представляет собой фрагменты ретроглазничной жировой клетчатки. На МРТ-изображениях в нижней челюсти диффузно повышен сигнал от ячеек костной ткани альвеолярного отростка, больше в левой половине кости (рис.

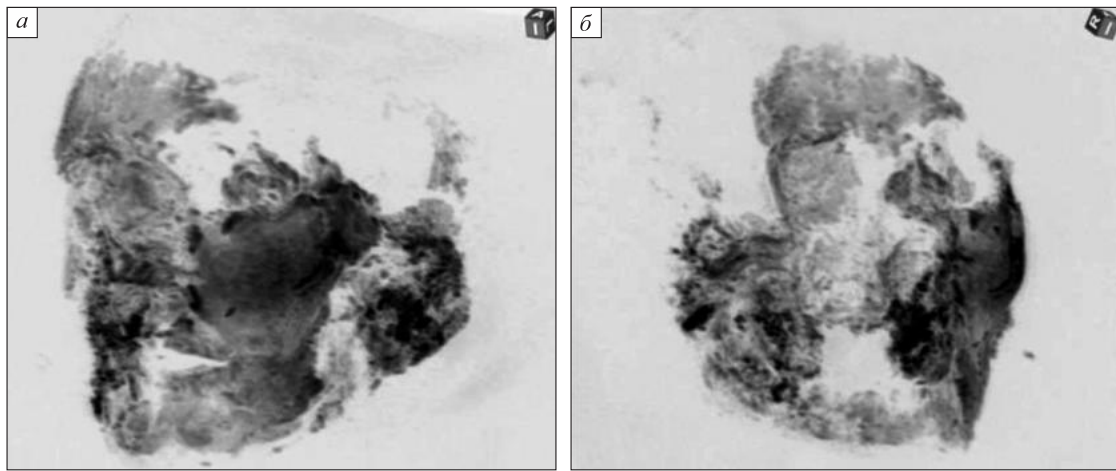


Рис. 1. МРТ-изображение (THRIVE_HR, негативное 3D-преобразование): а – вид слева: мелкоочаговые жидкостные включения в ткани лица (жидкость имеет темный цвет); б – вид снизу-сзади: остаточные элементы головного мозга в обеих задних черепных ямках и в правой средней черепной ямке, диффузно повышенный сигнал от ячеек костной ткани альвеолярного отростка в нижней челюсти, больше в левой половине

Fig. 1. MR image (THRIVE_HR, negative 3D transformation): а – left view: small focal fluid inclusions in facial tissue (the fluid is dark in color); б – bottom-back view: residual elements of the brain in both posterior cranial fossae and in the right middle cranial fossa and diffusely increased signal from the alveolar bone cells in the lower jaw, more in the left half

1, б). Это указывает на повышенное содержание воды (отечность) вследствие либо прижизненной отечности в ответ на травматизацию, либо воспаления.

Костные структуры мозгового черепа на РКТ-изображениях имеют дефект в виде дисконгруэнтности левой и правой половин лямбдовидного шва, а также расхождения правого зигоматикомаксиллярного шва (до 1,5 мм) (рис. 2). Изменения выражены больше справа, и выявленная асимметрия мозгового черепа свидетельствует о травматическом воздействии, которому череп подвергся прижизненно. Вектор физического воздействия – косой: из переднеправого сектора (правая ветвь нижней челюсти) в заднелевый сектор (позади левого уха). Артифициальных трепанационных отверстий мозгового черепа не визуализируется. Внутренняя поверхность свода и основания черепа – без механических повреждений. Турецкое седло имеет ровные контуры и нормальный объем.

Интракраниальные структуры мозгового черепа представляют собой остаточные фрагменты нервной ткани мозжечка (обеих полушарий), правой теменной и затылочной долей головного мозга, которые располагаются по внутренней поверхности мозгового черепа, вдоль твердой мозговой оболочки; остальной объем головного

мозга был удален артифициально (вероятно, при подготовке к погребению). Также были удалены элементы твердой мозговой оболочки – нет намета мозжечка, нет серпа мозга, которые в ситуации такой сохранности фрагментов нервной ткани должны были быть обнаружены в полости мозгового черепа. Наиболее вероятно, что извлечение головного мозга с твердой мозговой оболочкой выполнялось после неполного отсечения головы через большое затылочное отверстие с помощью достаточно длинного прямого инструмента (ножа или стилета) из заднеправой позиции.

Костные структуры лицевого черепа. Правая и левая глазницы имеют анатомически целые костные стенки. Назослезный канал справа и слева сформированы нормально. Лобные, гайморовы пазухи и решетчатые лабиринты – в пределах анатомической нормы. Выявляется деформация носовой перегородки травматического генеза со смещением отломков влево, без признаков консолидации (рис. 3). Поскольку заживление происходило по непрямому типу, от момента травмы прошло более шести недель [4]. Строение пирамидок височных костей: все элементы костного лабиринта, полукружных каналов – в пределах анатомической нормы. Левый сосцевидный отросток и левый височно-нижнечелюстной сустав (ВНЧС), пирамидка левой височной кости и ле-

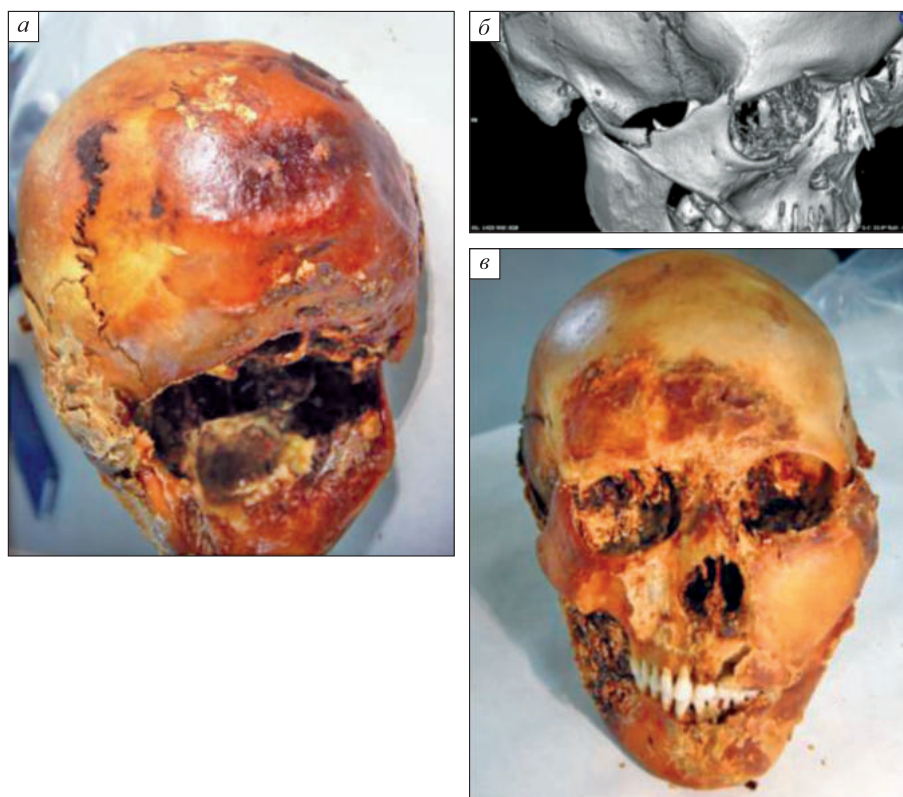


Рис. 2. Фотографии: а – дисконгруэнтность лямбдовидного шва; б – 3D-модель по РКТ-изображениям: расхождение правого зигматикомаксиллярного шва, в правой височной кости видно отверстие искусственного канала; в – асимметрия мозгового и лицевого черепа

Fig. 2. Photo: а – incongruence of the lambdoid suture; б – 3D model from CT images: divergence of the right zygomaticomaxillary suture; the opening of the artificial canal is visible in the right temporal bone; в – asymmetry of the cranial and facial skull

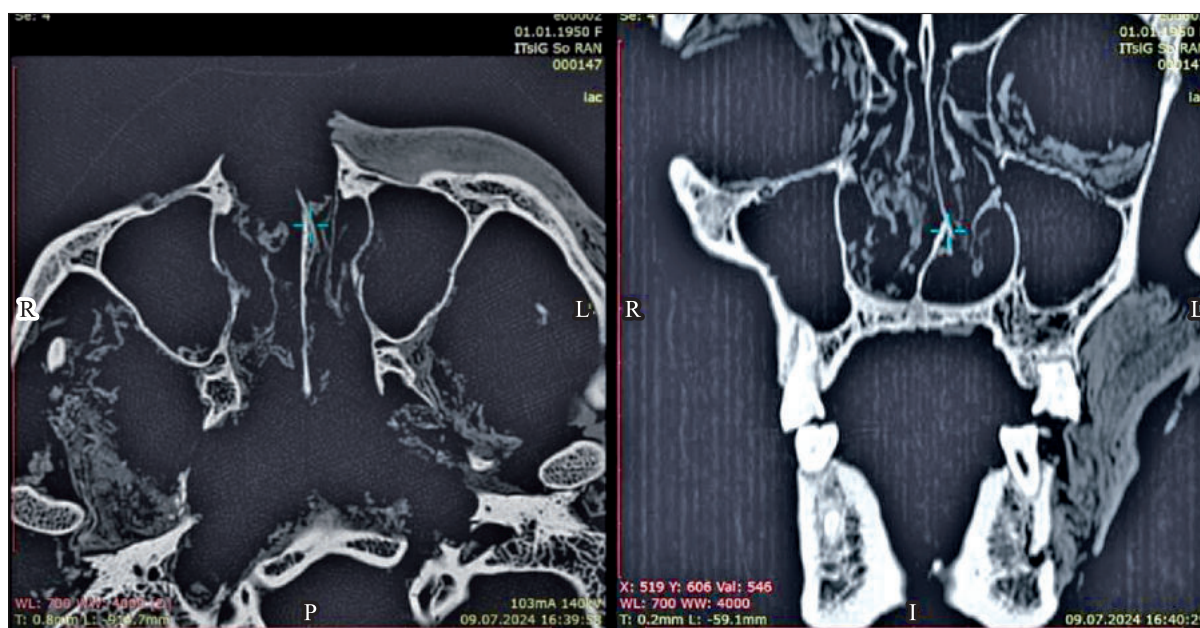


Рис. 3. РКТ-изображения: деформация носовой перегородки (крестики) травматического генеза со смещением отломков влево

Fig. 3. CT images – deformation of the nasal septum (cross) of traumatic origin, with displacement of fragments to the left

вый наружный слуховой проход – в пределах анатомической нормы.

Пирамидка правой височной кости – в пределах анатомической нормы. Имеется выраженная дисконгруэнтность правого ВНЧС (подвывих) с латеральным смещением головки на 7–8 мм, с нарушением латеральной связки явно травматического генеза. Головка нижней челюсти смещена латерально, практически на половину своего размера выходит за пределы суставной ямки на височной кости. Остатки внутрисуставного диска располагаются в медиальной половине суставной ямки и не участвуют в формировании сустава, а головка нижней челюсти контактирует с латеральным краем суставной ямки правой височной кости. Причиной этого может быть травматическое повреждение правого ВНЧС с разрывом латеральной части суставной капсулы, повреждением внутрикапсульных связок (передняя и задняя дисковисочные, латеральная и медиальная дисконижнечелюстные) и разрывом внекапсульной латеральной связки, которая тормозит боковые движения нижней челюсти. При этом РКТ показала, что в правой головке нижней челюсти имеется сагиттальное искусственное сквозное отверстие диаметром 1,53 мм и длиной 7,45 мм,

которое проходит примерно по середине правой головки нижней челюсти, практически сразу под суставной поверхностью (рис. 4).

В правой височной кости по латеральному краю суставной впадины выявлено вертикальное искусственное сквозное отверстие диаметром до 1,53 мм и длиной до 5,60 мм, которое ведет от наружного края суставной впадины ВНЧС вверх, в правую височную яму (см. рис. 4). Мелкие локально-кольцевые уплотнения костной ткани толщиной до 0,5–0,6 мм вокруг обоих искусственных каналов указывают на их прижизненное возникновение и функционирование от полутора до нескольких месяцев, учитывая, что костные травмы такого типа компенсировались путем прямого интрамембранозного заживления [4]. Эти каналы спереди (со стороны ротовой полости) соприкасаются в одной точке и образуют форму буквы «Г» при закрытом рте, формируя угол 110°. При открытии рта угол мог бы уменьшаться до 80–90°. То есть если сверление выполнялось прижизненно, это могло быть сделано через рот из одного доступа в два приема – горизонтально и вертикально. Попытка бужировать эти отверстия дала возможность без поверхностного препарирования войти в оба канала, но полностью пройти

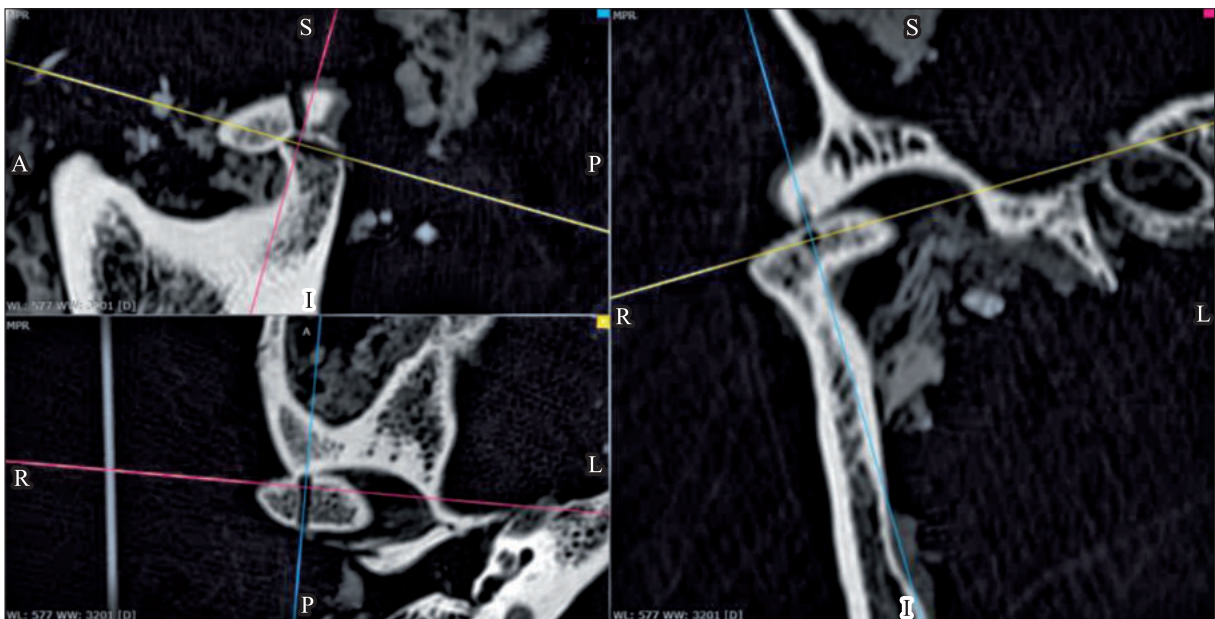


Рис. 4. Травматическое повреждение и подвывих правого ВНЧС, искусственный сквозной сагиттальный канал в правой головке нижней челюсти и вертикальный сквозной канал в правой височной кости, по латеральному краю суставной впадины

Fig. 4. Traumatic injury and subluxation of the right TMJ, artificial through sagittal canal in the right head of the lower jaw, and vertical through canal in the right temporal bone, along the lateral edge of the glenoid cavity

их не удалось, поскольку в каналах имеется некое эластичное содержимое (рис. 5). Скорее всего, в каналы был введен биоматериал – сухожилие животного либо конский волос (на РКТ-изображениях их содержимое имеет низкий уровень рентгеновской плотности, характерной для мягких тканей). Этот материал удерживал суставные поверхности в контакте и позволял выполнять движения даже в ситуации подвывиха. Можно сделать вывод, что цель такой процедуры была восстановить функционирование и частичную анатомическую конгруэнтность правого ВНЧС.

Зубочелюстной аппарат, альвеолярные отростки и зубные ряды, достаточно сохранный: верхний ряд – 32 зуба, нижний ряд – 31 зуб сохранный, левый 8-й зуб (3-й моляр) имеет субтотально разрушенную коронку. Корни зубов верхней челюсти сохранены, по нижнему ряду корни сохранены (кроме 3-го моляра) (рис. 6). Состояние эмали зубных рядов достаточно сохранное для возраста 30–35 лет, но имеются дефекты.

Левый верхний зубной ряд: 1-й зуб (медиальный резец – dens incisivus medialis) – дефект коронки в виде сточенности эмали по окклюзионной поверхности; 2-й зуб (латеральный резец, dens incisivus lateralis) и 3-й зуб (клык, dens caninus) – мелкий дефект эмали коронки по окклюзионной поверхности; 4-й зуб (премоляр I, dens premolaris I) и 5-й зуб (премоляр II, dens premolaris II) – истончение эмали коронки по окклюзионной поверхности; 6-й зуб (моляр I, dens molaris I) – обширный дефект коронки в виде сточенности эмали по окклюзионной поверхности; 7-й зуб (моляр II, dens molaris II) – эмаль сохранна, верхушки корня имеют контакт с верхнечелюстной пазухой; 8-й зуб (моляр III, dens molaris III / dens serotinus) эмаль сохранна, отсутствует контакт с противолежащим 8-м зубом нижнего зубного ряда.



Рис. 5. Бужирование искусственных каналов инъекционной иглой (в правой головке нижней челюсти) и тонкой Branche лабораторного пинцета (по латеральному краю суставной впадины правой височной кости)

Fig. 5. Bougienage of artificial canals with an injection needle (in the right head of the lower jaw) and a thin branch of laboratory tweezers (along the lateral edge of the glenoid cavity of the right temporal bone)

Правый верхний зубной ряд: 1-й зуб – дефект эмали коронки в виде сточенности эмали по окклюзионной поверхности; 2-й и 3-й зуб – мелкий дефект эмали по окклюзионной поверхности; 4-й зуб – дефект эмали коронки по окклюзионной поверхности; 5-й зуб – дефект эмали коронки по окклюзионной поверхности, верхушки корня имеют контакт с верхнечелюстной пазухой; 6-й зуб – обширные дефекты коронки в виде сточенности эмали по окклюзионной поверхности, имеется контакт верхушки одного из корней с верхнечелюстной пазухой; 7-й зуб – сохранная эмаль,



Рис. 6. 3D-преобразование РКТ-изображений зубочелюстного аппарата: вид справа (а), вид спереди (б), вид слева (в). Левый 8-й зуб нижнего зубного ряда имеет субтотально разрушенную коронку; деструктивные изменения кости и корней 7-го и 8-го зуба левого нижнего ряда

Fig. 6. 3D transformation of CT images of the dentoalveolar system: right view (a), front view (b), left view (c). The left 8th tooth (3rd molar) of the lower dental arch has a subtotally destroyed crown; destructive changes in the bone and roots of the 7th and 8th teeth of the left lower row

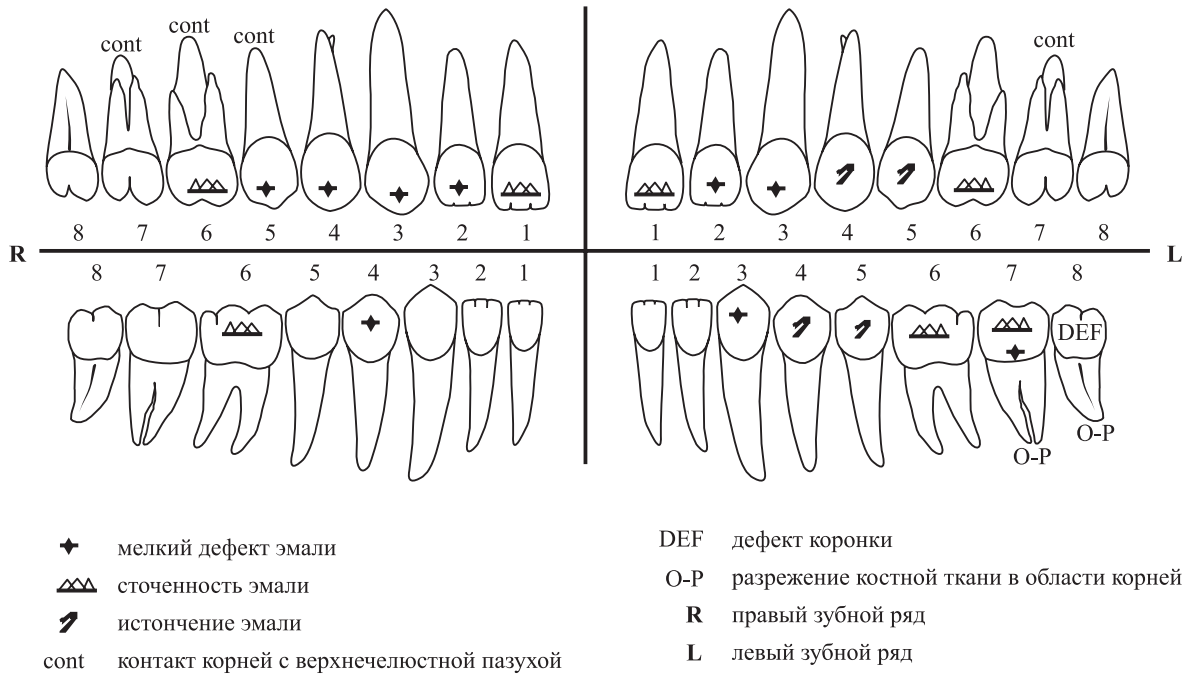


Рис. 7. Схема дефектов верхнего и нижнего зубных рядов археологического объекта – черепа женщины
Fig. 7. Diagram of defects of the upper and lower dental arches of archaeological object – a female skull

визуализируется контакт верхушек обеих корней с верхнечелюстной пазухой; 8-й зуб – сохранный эмаль.

Левый нижний зубной ряд: 1-й и 2-й зуб – сохранное состояние эмали; 3-й зуб – мелкий дефект эмали коронки по окклюзионной поверхности; 4-й и 5-й зуб – истончение эмали коронки по окклюзионной поверхности; 6-й зуб – сточенность эмали по окклюзионной поверхности в виде дефекта коронки; 7-й зуб – обширный дефект коронки в виде сточенности/скола эмали по задневнутренней части окклюзионной поверхности, перикорневая разреженность костной ткани вокруг обоих корней как признак осложненного кариеса; 8-й зуб – дефект коронки (субтотальное разрушение) и перикорневая разреженность костной ткани вдоль корней и в области верхушек обоих корней как признак осложненного кариеса, зуб не имеет контакта с верхним зубным рядом ввиду утраты коронки.

Правый нижний зубной ряд: 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й и 8-й зуб не имеют дефектов, 4-й зуб – мелкий дефект эмали коронки по окклюзионной поверхности, 6-й зуб – обширные дефекты коронки в виде сточенности эмали по окклюзионной поверхности.

На рис. 7 представлена схема дефектов зубных рядов, из которой можно сделать вывод об асимметричности изменений и о повышенном

уровне изношенности эмали зубов с кариозными изменениями с левой стороны.

Обсуждение

Данные МРТ- и РКТ-визуализации позволяют сделать вывод о том, что в ходе захоронения были удалены субтотально серп мозга (falx cerebri) и намет мозжечка (tentorium cerebelli). Головной мозг в большей части также был удален, но остались фрагменты правого полушария головного мозга (в передней и средней черепных ямках, справа) и фрагменты полушарий мозжечка (в задней черепной ямке, слева и справа).

Поскольку женщине было не более 30–35 лет, можно предположить, что ее гибель имела травматический характер. МРТ-изображения показали отечный диффузный сигнал от ячеек костной ткани в левой половине альвеолярного отростка нижней челюсти, а также мелкоочаговые жидкостные включения в фрагментах ткани лица в левой височной зоне. На РКТ-изображениях выявлены нарушения анатомической целостности лямбдовидного шва, правого зигматикомаксиллярного шва и деформация мозгового черепа в сочетании с выраженным подвывихом правого ВНЧС с латеральным смещением головки нижней челюсти, с разрушением и смещением внутрисуставного хряща кнутри, и с нарушением

целостности связок и капсулы правого ВНЧС. Левый ВНЧС был достаточно сохранен, но асимметрия ВНЧС должна была давать большие нарушения – прежде всего в артикуляции, жевании и голосообразовании. Судя по всему, женщина перенесла сильную травму головы с деформацией черепа – удар был спереди-справа по направлению кзади-влево, и кости черепа справа «сложились» и «вжались» внутрь (примерно на 6–8 мм). Нижняя челюсть при этом не разрушилась (сохранилась лишь посттравматическая отечность), но правая головка нижней челюсти вышла из суставной ямки кнаружи на 7–8 мм, порвав при этом капсулу сустава, латеральную связку и внутрисуставные связки. Эти травматические изменения могут быть оценены как прижизненные, тяжелой степени (но не смертельные). При этом женщина потеряла возможность питаться (жевать пищу) и говорить.

Артифициальные каналы, просверленные в элементах правого ВНЧС, имеют признаки прижизненной хирургической манипуляции с целью устранения посттравматических нарушений функции. Видимо, через эти искусственные каналы провели лигатуру из прочного материала вместо разорванной латеральной связки (мягкий имплантат), восстановив некоторую конгруэнтность и движения в правом ВНЧС. Даже при такой ситуации женщина могла жевать, и в основном жевание происходило левой стороной зубных рядов, там, где утрачена коронка 8-го нижнего зуба, 7-й и 8-й нижние левые зубы имеют признаки осложненного кариеса, и дефекты эмали левых зубных рядов выражены больше, чем справа. В таком состоянии женщина могла прожить от полутора до нескольких месяцев, если ориентироваться на формирование уплотнений костной ткани вокруг артифициальных каналов и состояние отломков носовой перегородки.

В медицинской литературе нами не найдено упоминаний о сложных древних операциях на ВНЧС, признаки которой обнаружены в описываемом археологическом объекте. Попытки удаления и лечения зубов предпринимались с тех пор, как появился кариес, а в папирусных документах (Древний Египет, 2700 г. до н. э.) упоминается лечение переломов нижней челюсти с помощью повязок, пропитанных медом и яичным белком [5]. Лечение зубов травяными сборами и удаление зубов асклепиадами описано около 1200 г. до н. э. В IV в. до н. э. Гиппократ применял метод репозиции вывихов ВНЧС, который до сих пор используется в челюстно-лицевой хирургии [6], он лечил переломы нижней челюсти с использованием золотой проволоки или нитей для скрепления подвижных зубов в области перелома [7].

Арл Цельс (25–50 гг. до н. э.) лечил дентоальвеолярные абсцессы путем разреза и дренирования, а переломы нижней челюсти – с помощью повязок [8].

В нашем случае травма была именно черепно-мозговая, с деформацией мозгового черепа и повреждением правого ВНЧС, но с сохранной формой нижней челюсти. Поэтому «вправление» правого ВНЧС было невозможно в принципе, и в отсутствие технологии протезирования суставов античный «врач-стоматолог» применил реконструкцию его латеральной связки при помощи «мягкого имплантата».

Заключение

По результатам проведенного исследования можно заключить, что состояние зубных рядов археологического объекта укладывается в возраст 30–35 лет (сформированный, атрикциионный период, как у лиц старше 25 лет). Данные позволяют смоделировать особенности жизненного пути женщины, похороненной около 2,5 тыс. лет назад на плато Укок. К моменту смерти она перенесла травму, которую по уровню и механизму повреждений можно связать с ударом тупым твердым предметом, падением с высоты или падением с лошади на скаку. В дальнейшем ей была выполнена операция для восстановления функции правого ВНЧС и, следовательно, подвижности нижней челюсти. Артифициальные каналы, просверленные в его элементах, имеют признаки прижизненной хирургической манипуляции. Видимо, проведенная через эти каналы лигатура из прочного мягкого материала протезировала разорванную латеральную связку, восстановив некоторую конгруэнтность и функцию правого ВНЧС, женщина могла жевать с основной нагрузкой на левую сторону зубных рядов. После этого ее жизнь еще продолжалась некоторое время без признаков выраженных гнойно-воспалительных осложнений, о чем свидетельствуют уплотнения костной ткани вокруг артифициальных каналов и состояние отломков носовой перегородки.

Настоящее исследование продемонстрировало, что уже около 2,5 тыс. лет назад, задолго до изобретения современных стоматологических технологий, правил асептики и антисептики, античные лекари для спасения или улучшения жизни соплеменника могли проводить оригинальные и достаточно сложные хирургические операции.

Список литературы / References

1. Mantovan, L., Nanni, L. The computerization of archaeology: Survey on artificial intelligence

techniques. *SN Computer Science*. 2020;1:267. doi: 10.1007/s42979-020-00286-w

2. Liversidge H. Variation in modern human dental development. In: *Patterns of Growth and Development in the Genus Homo*. Eds. J.L. Thompson, G.E. Krovitz, A.J. Nelson. Cambridge: Cambridge University Press, 2003. 73–113. doi: 10.1017/CBO9780511542565.004

3. Le Révérend B.J., Edelson L.R., Loret C. Anatomical, functional, physiological and behavioural aspects of the development of mastication in early childhood. *Br. J. Nutr.* 2014;111(3):403–414. doi: 10.1017/S0007114513002699

4. Marsell R., Einhorn Th.A. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011;42(6):551–555. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031

5. Laskin D.M. Oral and maxillofacial surgery: The mystery behind the history. *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol.* 2016;28(2):101–104. doi: 10.1016/j.ajoms.2015.11.001

6. Thomaidis V., Tsoucalas G., Fiska A. The Hippocratic method for the reduction of the mandibular dislocation, an ancient greek procedure still in use in maxillofacial surgery. *Acta Med. Acad.* 2018;47(1):139–143. doi: 10.5644/ama2006-124.224

7. Rowe N.L. The history of the treatment of maxillo-facial trauma. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1971;49(5):329–349.

8. Garant P.R. The long climb: From dental surgeons to doctors of dental surgery. Chicago: Quintessence Publishing Co, 2013. 488 p.

Сведения об авторах:

Летягин Андрей Юрьевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Полосьмак Наталья Викторовна, д.и.н., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-3760-265X, e-mail: polosmaknatalia@gmail.com

Каныгин Владимир Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9220-8663, e-mail: kanigin@mail.ru

Савелов Андрей Александрович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru

Кречетова Ульяна Николаевна, ORCID: 0009-0004-5645-3815, e-mail: ul.krechetova@yandex.ru

Тюстин Руслан Евгеньевич, ORCID: 0009-0000-1432-4119, e-mail: r.tyustin@g.nsu.ru

Information about the authors:

Andrey Yu. Letyagin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Natalya V. Polosmak, doctor of historical sciences, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-3760-265X, e-mail: polosmaknatalia@gmail.com

Vladimir V. Kanygin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9220-8663, e-mail: kanigin@mail.ru

Andrey A. Savelov, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-5332-2607, e-mail: as@tomo.nsc.ru

Ulyana N. Krechetova, ORCID: 0009-0004-5645-3815, e-mail: ul.krechetova@yandex.ru

Ruslan E. Tyustin, ORCID: 0009-0000-1432-4119, e-mail: r.tyustin@g.nsu.ru

Поступила в редакцию 16.09.2025

После доработки 03.10.2025

Принята к публикации 27.01.2026

Received 16.09.2025

Revision received 03.10.2025

Accepted 27.01.2026

Взаимосвязь изменений межклеточного матрикса и морфометрических параметров респираторного отдела легких при операциях с искусственным кровообращением

Е.А. Геренг¹, И.В. Мильто¹, О.Н. Серебрякова¹, А.Н. Дзюман¹, М.А. Бянкина¹,
Н.О. Каменщиков², И.В. Кравченко², Ю.К. Подоксенев², Б.Н. Козлов²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² НИИ кардиологии – филиал Томского национального исследовательского медицинского
центра РАН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Резюме

Цель исследования – установить взаимосвязи морфологических параметров межклеточного матрикса и респираторного отдела легких при моделировании кардиохирургических операций с искусственным кровообращением в эксперименте. **Материал и методы.** Самцам овцы домашней ($n = 6$) проведена процедура искусственного кровообращения длительностью 1,5 ч. На этапе предоперационной подготовки, а также в послеоперационном периоде животные находились на искусственной вентиляции легких. Через 60 минут после восстановления естественного кровообращения отбирали фрагменты легкого для гистологического исследования. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по ван Гизону, с помощью компьютерной морфометрии оценивали тканевые параметры респираторного отдела легких – средний линейный перехват воздушных пространств ацинусов (MLI) и объемную плотность межальвеолярных перегородок ($V_{v_{sep}}$), а также удельный объем коллагеновых волокон межклеточного матрикса. Содержание в легких матриксных металлопротеиназ-2 (ММР-2) и -9 (ММР-9) оценивали методом иммуногистохимии. Оценку взаимосвязей между исследуемыми параметрами проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. **Результаты.** В легких овец после процедуры искусственного кровообращения отмечали гистологические признаки эмфизематозного расширения ацинусов и деструкции коллагеновых волокон межальвеолярных перегородок, положительную иммуногистохимическую реакцию на ММР-2 и ММР-9. Выявлены статистически значимые корреляции между интенсивностью иммунного окрашивания на матриксные металлопротеиназы и удельным объемом коллагеновых волокон ($r_s = -0,706$, $p = 0,0152$ для ММР-2 и $r_s = -0,779$, $p = 0,0047$ для ММР-9), а также структурными параметрами респираторного отдела ($r_s = 0,752$, $p = 0,0076$ для MLI и ММР-2, $r_s = 0,861$, $p = 0,0007$ для MLI и ММР-9, $r_s = -0,738$, $p = 0,0095$ для $V_{v_{sep}}$ и ММР-2, $r_s = -0,843$, $p = 0,0011$ для $V_{v_{sep}}$ и ММР-9). Между $V_{v_{sep}}$ и удельным объемом коллагеновых волокон также обнаружена статистически значимая взаимосвязь ($r_s = 0,709$, $p = 0,0146$). **Заключение.** Разрушение коллагеновых волокон интерстиция легких под действием матриксных металлопротеиназ связано с развитием эмфизематозного расширения легочных ацинусов при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, коллагеновые волокна, эмфизематозное расширение ацинусов, ишемически-реперфузионное повреждение, постперфузионный легочный синдром.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнялась в рамках финансирования лаборатории за 2024 год (приказ № 76 от 08.02.24), а также в составе государственного задания по фундаментальным научным исследованиям (тема № 122123000017-3).

Благодарности. Исследование инициировано и проводилось в лаборатории фундаментальных и прикладных морфологических исследований на кафедре морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета, а также в НИИ кардиологии Томского национального исследовательского центра.

Автор для переписки. Геренг Е.А., e-mail: e-gereng@mail.ru

Для цитирования. Геренг Е.А., Мильто И.В., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Бянкина М.А., Каменщиков Н.О., Кравченко И.В., Подоксенев Ю.К., Козлов Б.Н. Взаимосвязь изменений межклеточного

матрикса и морфометрических параметров респираторного отдела легких при операциях с искусственным кровообращением. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):55–62. doi: 10.18699/SSMJ20260206

Relationship between changes in the intercellular matrix and morphometric parameters of the respiratory section of the lungs during operations with artificial circulation

E.A. Gereng¹, I.V. Milto¹, O.N. Serebryakova¹, A.N. Dzyuman¹, M.A. Byankina¹, N.O. Kamenshchikov², I.V. Kravchenko², Yu.K. Podoksenov², B.N. Kozlov²

¹ Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

² Cardiology Research Institute of Tomsk National Research Medical Center of the RAS
634012, Tomsk, Kievskaya st., 111a

Abstract

Aim of the study was to establish the interrelations of morphological parameters of the intercellular matrix and the respiratory part of the lungs in the modeling of cardiac surgery with artificial circulation in the experiment. **Material and methods.** Male domestic sheep ($n = 6$) underwent a 1.5-hour artificial circulation procedure. During the preoperative preparation phase and the post-operative period, the animals were on artificial lung ventilation. 60 minutes after the restoration of natural circulation, lung fragments were collected for histological examination. On sections stained with hematoxylin and eosin, as well as by van Gieson, the tissue parameters of the respiratory part of the lungs were evaluated using computer morphometry: the average linear intercept of the air spaces of the acini (MLI) and the volumetric density of the interalveolar septa ($V_{v_{sep}}$), as well as the specific volume of collagen fibers of the intercellular matrix. The content of matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) in the lungs was assessed using immunohistochemistry. The relationships between the studied parameters were evaluated using the Spearman rank correlation coefficient. **Results.** In the lungs of sheep after the procedure of artificial circulation, histological signs of emphysematous expansion of acini and destruction of collagen fibers of interalveolar septa were noted, positive immunohistochemical reaction to MMP-2 and MMP-9. Statistically significant correlations were found between the intensity of immune staining for matrix metalloproteinases and the specific volume of collagen fibers ($r_s = -0,706, p = 0,0152$ for MMP-2 and $r_s = -0,779, p = 0,0047$ for MMP-9), as well as the structural parameters of the respiratory department ($r_s = 0,752, p = 0,0076$ for MLI и MMP-2, $r_s = 0,861, p = 0,0007$ for MLI и MMP-9, $r_s = -0,738, p = 0,0095$ for $V_{v_{sep}}$ и MMP-2, $r_s = -0,843, p = 0,0011$ for $V_{v_{sep}}$ и MMP-9). Statistically significant relationship also has been revealed between $V_{v_{sep}}$ and the specific volume of collagen fibers ($r_s = 0,709, p = 0,0146$). **Conclusions.** Destruction of the collagen fibers of the lung interstitium under the action of matrix metalloproteinases is associated with the development of emphysematous expansion of the pulmonary acini in cardiac surgery with artificial circulation.

Key words: matrix metalloproteinases, collagen fibers, emphysematous expansion of acini, ischemic-reperfusion injury, post-perfusion pulmonary syndrome.

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

Financing. The work was carried out within the framework of the laboratory funding for 2024 (order No. 76 of 08.02.24), as well as as part of the state assignment for fundamental scientific research (topic No. 122123000017-3).

Acknowledgments. The study was initiated and conducted in the Laboratory of Fundamental and Applied Morphological Research at the Department of Morphology and General Pathology of the Siberian State Medical University, as well as at the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Medical Research Center.

Correspondence author. Gereng E.A., e-mail: e-gereng@mail.ru

Citation. Gereng E.A., Milto I.V., Serebryakova O.N., Dzyuman A.N., Byankina M.A., Kamenshchikov N.O., Kravchenko I.V., Podoksenov Yu.K., Kozlov B.N. Relationship between changes in the intercellular matrix and morphometric parameters of the respiratory section of the lungs during operations with artificial circulation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):55–62. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260206

Введение

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) легких возникает вследствие первично развивающейся ишемии органа с последующим восстановлением кровотока (реперфузии). Проблема ИРП наиболее актуальна в кардиохирургии, где она принимает форму постреперфузионного легочного синдрома. К морфологическим признакам этого синдрома относят интерстициальный отек легких, изменения легочной микроциркуляции, скопление в легких полиморфно-клеточных инфильтратов. Клеточные и молекулярные нарушения, возникающие в легких, приводят к функциональным расстройствам, обуславливая снижение легочного комплаенса и нарушение газообмена. В наиболее распространенных схемах подключения аппарат искусственного кровообращения (ИК) осуществляет полную функциональную и анатомическую замену малого круга кровообращения [1, 2]. Парадоксально, но восстановление кровотока приводит к негативным последствиям, многократно превышающим исходное ишемическое повреждение [3, 4].

Важнейшими модуляторами трансэндотелиальной миграции и инфильтрации тканей лейкоцитами являются матриксные металлопротеиназы (ММП), однако их влияние на изменения межклеточного матрикса при ИРП остается малоизученным. В связи с этим актуальным представляется исследование изменений, происходящих при ишемии-реперфузии в легочном интерстиции, а также оценка того, как эти изменения отражаются на структурно-функциональных нарушениях легких. Цель исследования – оценить взаимосвязь изменений межклеточного матрикса и параметров респираторного отдела легких при моделировании кардиохирургических операций с искусственным кровообращением в эксперименте.

Материал и методы

Шести самцам овцы домашней (*Ovis aries*) массой 30–34 кг проведена процедура ИК и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по методике, аналогичной принятой в клинике для кардиохирургических пациентов. Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, протокол № 230 от 28.06.2022.

Перед началом эксперимента животных наркотизировали масочной ингаляцией севофлурана. В дальнейшем выполняли прямую ларингоскопию с последующей оротрахеальной интубацией и подключением животного к аппарату ИВЛ Puritan Bennett 760 (Medtronic, США). Хирургический доступ обеспечивали торакотомией в 4–5 правом межреберье. Аппарат ИК подключали к кровеносной системе экспериментального животного по схеме «аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена». ИК длилось 90 мин, через 60 мин после отлучения от аппарата ИВЛ забирали гистологический материал и выводили животных из эксперимента (на фоне хирургической стадии наркоза).

Материалом для гистологического исследования служили фрагменты краниальной, средней и каудальной долей правого легкого, которые фиксировали 24 ч в 10%-м растворе формалина на фосфатном буфере, pH 7,4, промывали в проточной воде, обезжировали в растворе «Изопреп» и заливали в парафиновую смесь «Гистомикс». Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 4–5 мкм. Для обзорной гистологической оценки состояния легких, а также морфометрического исследования тканевых параметров респираторного отдела срезы окрашивали гематоксилином Джилла и эозином («Биовитрум»). Выявление коллагеновых волокон, оценку их состояния и количества производили с помощью окрашивания по ван Гизону («Биовитрум»). На парафиновых срезах толщиной 4 мкм выполняли иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных мышинных антител к ММП-2 и ММП-9 (Thermo Fisher Scientific, США). Ядра докрашивали гематоксилином («ПраймБиоМед») [5].

Микроскопию выполняли с помощью светового микроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss, ФРГ). Количественную оценку тканевых параметров и результатов иммуногистохимической реакции проводили в программе Fiji (ImageJ) (NIH, США). Структуру респираторных отделов легких исследовали на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью определения среднего линейного перехвата воздушных пространств (mean linear intercept, MLI) и объемной плотности межальвеолярных перегородок (Vvsep). На фотографиях срезов, окрашенных по ван Гизону, определяли удельный объем коллагеновых волокон межклеточного матрикса с помощью инструмента Colour Threshold. Интенсивность иммуногистохимической реакции на матриксные металлопротеиназы определяли в ImageJ с помощью команды Colour Deconvolution по относительной площади иммунопозитивных участков (ММП-2)

и количеству положительно окрашенных клеток в воспалительном инфильтрате (MMP-9), результаты измерений преобразовывали в баллы [6].

Статистическую обработку проводили в пакете программ Statistica 12 (StatSoft, США). Взаимосвязь исследуемых признаков попарно оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень статистической значимости коэффициента корреляции принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

При морфологическом исследовании на гистологических препаратах животных наблюдались

участки ателектазов, характеризующиеся интерстициальным отеком, полнокровием сосудов и воспалительной инфильтрацией межальвеолярных перегородок, которые способствуют сдавлению альвеол. Другие участки ацинуса, напротив, эмфизематозно расширены. Многие альвеолы имели деформированный просвет и перерастянутые стенки с множественными разрывами (рис. 1, б). Морфометрические параметры респираторного отдела (V_{vsep} и MLI) демонстрировали выраженную отрицательную взаимосвязь ($r_s = -0,891$, $p = 0,0002$). Изменения этих показателей указывали на обнаруженные нами эмфизематозные изменения с противоположных сторон. Уменьшение V_{vsep} свидетельствует об их истончении и разры-

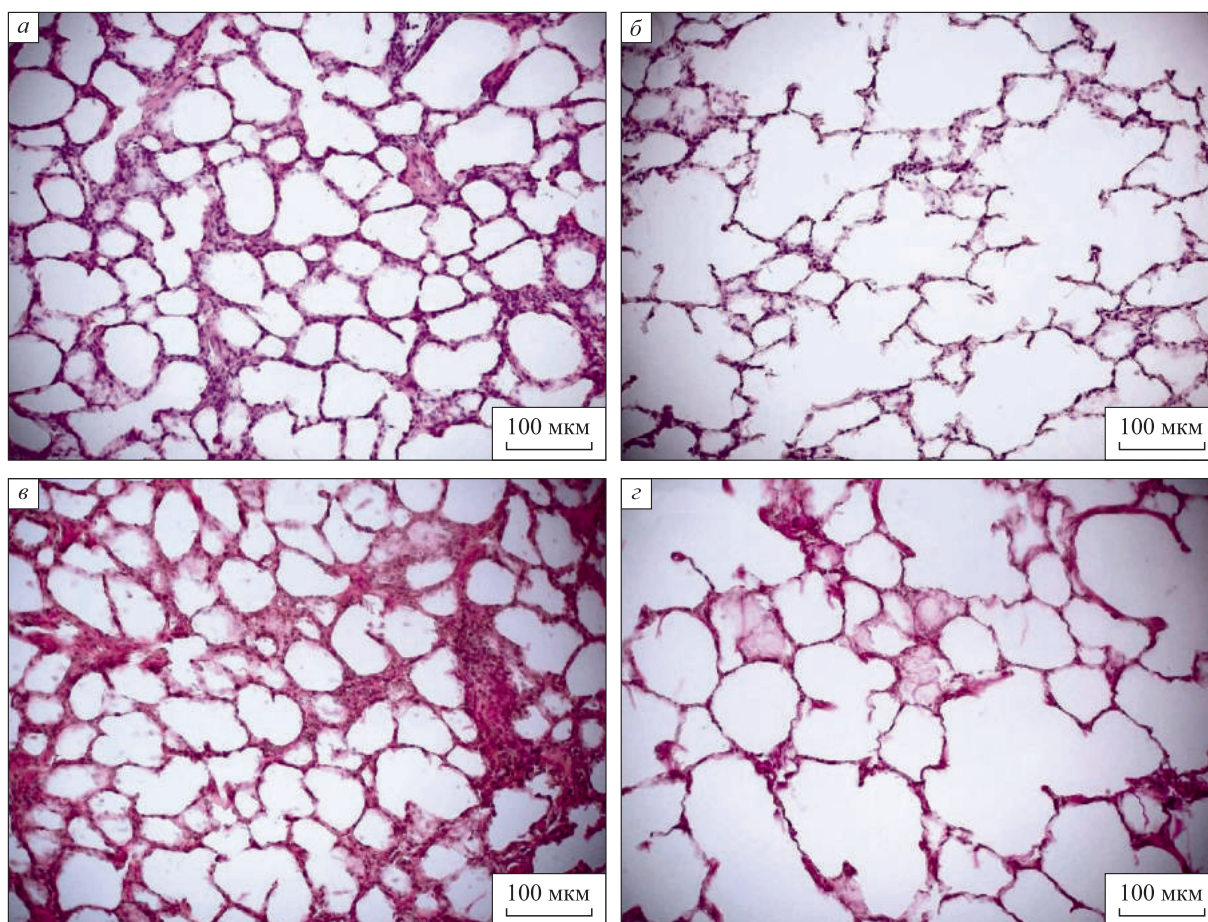


Рис. 1. Состояние респираторного отдела легких овец после 1,5-часовой процедуры ИК и последующей 60-минутной реперфузии. Увеличение $\times 200$. Окрашивание гематоксилином и эозином (а, б), по ван Гизону (в, з). Нормальная толщина межальвеолярных перегородок (а); эмфизематозное расширение ацинусов (б); удовлетворительное качество коллагеновых волокон в межальвеолярных перегородках (в); истончение и разрывы коллагеновых волокон межальвеолярных перегородок (з)

Fig. 1. The condition of the respiratory zone of sheep lungs after a 1.5-hour artificial circulation followed by a 60-minute reperfusion. Magnification $\times 200$. Hematoxylin and eosin staining (a, б), van Gieson staining (в, з). Normal thickness of the interalveolar septa (a); emphysematous enlargement of the acini (б); satisfactory quality of collagen fibers in the interalveolar septa (в); thinning and tearing of collagen fibers of the interalveolar septa (з)

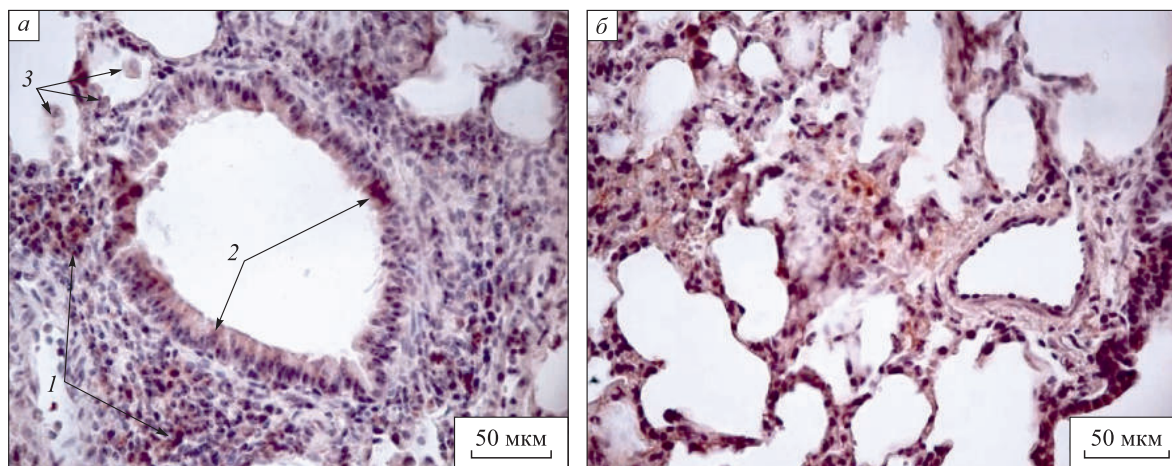


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция на MMP-9 (а) и MMP-2 (б) в гистологических препаратах респираторного отдела легких овец после 1,5-часовой процедуры ИК и последующей 60-минутной реперфузии. Увеличение $\times 400$. а – положительное окрашивание в цитоплазме клеток лимфогистиоцитарного инфильтрата (1), эпителиоцитов бронхов (2), слабо положительная реакция в цитоплазме альвеолярных макрофагов (3); б – диффузное положительное окрашивание в интерстициальной и периваскулярной строме

Fig. 2. Immunohistochemical reaction to MMP-9 (a) and MMP-2 (б) in histological preparations of the respiratory section of the sheep's lungs after a 1.5-hour artificial circulation and subsequent 60-minute reperfusion. Magnification $\times 400$. а – positive staining in the cytoplasm of lymphohistiocytic infiltrate cells (1), bronchial epithelial cells (2), weakly positive staining in the cytoplasm of alveolar macrophages (3); б – diffuse positive staining in the interstitial and perivascular stroma

вах, увеличение MLI, в свою очередь, говорит о расширении воздушных пространств.

На срезах с более однородной структурой легочной паренхимы, где стенки альвеол формировали нормальную толщину (рис. 1, а), волокна коллагена в межалвеолярных перегородках и стенках респираторных бронхиол отличались лучшим качеством: были ярко окрашены, с четкими контурами и плотно прилегали друг к другу (рис. 1, в). Напротив, на срезах, демонстрирующих ярко выраженные эмфизематозные изменения, коллагеновые волокна в этих структурах были значительно истончены, имели бледно-розовое окрашивание и нечеткие контуры. Множественные разрывы коллагеновых волокон создавали «эффект бахромы» на стенках альвеол за счет выступающих в просвет свободных концов волокнистых фрагментов (рис. 1, с). Vv_{sep} и удельный объем коллагеновых волокон находились в тесной положительной взаимосвязи ($r_s = 0,709, p = 0,0146$).

Все исследуемые срезы демонстрировали положительную реакцию на MMP-2 и MMP-9. MMP-9 имела цитоплазматическую локализацию, мы выявляли положительное окрашивание в клетках воспалительного инфильтрата и в альвеолярных макрофагах и менее выраженную пози-

тивную реакцию в эпителии бронхов (рис. 2, а). MMP-2-положительные участки были равномерно распределены в интерстициальной строме и образовывали ярко выраженные скопления вокруг кровеносных сосудов (рис. 2, б). Интенсивность иммунного окрашивания на MMP-9 в большинстве срезов оценивалась 2–3 баллами и была выше, чем интенсивность реакции на MMP-2 (1 балл). При этом содержание металлопротеиназ в отдельных срезах изменялось однонаправленно ($r_s = 0,813, p = 0,0024$).

Результаты корреляционного анализа также подтверждали коллагенолитическую активность металлопротеиназ. Выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между удельным объемом коллагеновых волокон и интенсивностью иммуногистохимической реакции на MMP-2 ($r_s = -0,706, p = 0,0152$) и MMP-9 ($r_s = -0,779, p = 0,0047$), а также между содержанием обеих металлопротеиназ и структурными параметрами легочной паренхимы: в случае MLI эта связь закономерно оказалась положительной ($r_s = 0,752, p = 0,0076$ для MMP-2 и $r_s = 0,861, p = 0,0007$ для MMP-9), а для Vv_{sep} – отрицательной ($r_s = -0,738, p = 0,0095$ для MMP-2 и $r_s = -0,843, p = 0,0011$ для MMP-9).

Обсуждение

Ишемия и последующая реперфузия создают условия, способствующие деструкции матрикса. Мигрирующие в легкие лейкоциты продуцируют протеолитические ферменты (ММР, эластаза нейтрофилов), расщепляющие структурные белки интерстиция [7]. ИК способствует как увеличению синтеза ММР, так и их активации. Массивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), кислородных радикалов стимулирует экспрессию металлопротеиназ, которые вовлекаются в протеазный каскад воспаления [8–10]. Важно отметить, что в условиях воспаления нарушается баланс между ММР и их ингибиторами. Протеолитическая активность металлопротеиназ становится неконтролируемой, разрушаются как базальные мембраны, так и интерстициальный матрикс легких [11].

Результаты нашего исследования подтверждают участие ММР-2 и ММР-9 в патогенезе постперфузионного легочного синдрома. Интенсивная иммуногистохимическая реакция свидетельствует об их высоком содержании в легких после процедуры ИК, а выраженная отрицательная корреляция с объемом коллагеновых волокон – о высокой активности. Описанную нами положительную взаимосвязь между содержанием ММР-2 и ММР-9, вероятно, можно объяснить целым рядом «иных» причин – например, тем, что синтез обеих металлопротеиназ индуцируется одними и теми же цитокинами.

Настоящее исследование свидетельствует, что главный источник ММР-9 в легких при ИРП – это мигрирующие лейкоциты. ММР-2 же чаще всего попадает в легкие через проницаемую сосудистую стенку в результате экстравазации из плазмы. Повышенная проницаемость сосудистых стенок важна для миграции лейкоцитов и частично вызвана этим процессом. Следовательно, выявленное нами повышение содержания ММР-9 и ММР-2 в легких является результатом неразрывно связанных механизмов [12]. Итак, однонаправленные изменения концентрации металлопротеиназ в разных срезах указывают на общие механизмы ее увеличения. Общие связи с другими параметрами показывают согласованность активности ММР-2 и ММР-9 в остром периоде ИРП легких.

В рамках настоящего исследования получены данные, указывающие на взаимосвязь между ММР-опосредованным лизисом коллагена и наблюдаемыми при ИРП эмфизематозными изменениями. Наиболее комплексной является выявленная нами отрицательная зависимость между интенсивностью иммуногистохимической реак-

ции на ММР-2 и ММР-9 и структурными параметрами легочной паренхимы, которая учитывает большое количество факторов. Помимо уже описанной деструкции коллагена, металлопротеиназы осуществляют лизис эластических волокон. Изменение молекулярной организации эластина приводит к снижению пластичности и растяжимости альвеолярных стенок [13]. Изменения в межклеточном матриксе неизбежно приводят к нарушениям морфологии и функции легочной паренхимы. Деградация соединительнотканых волокон стенок альвеол становится причиной эмфизематозного изменения легких. Исследования, включая наше, показывают, что ММР играют важную роль в развитии постперфузионного легочного синдрома. Показано, что их протеолитическая активность значительно влияет на прогрессирование эмфиземы [14, 15].

Воспаление также является важным фактором в патогенезе эмфиземы и ИРП. Однако если при классической эмфиземе речь идет о длительном, хроническом воспалении, то при ИРП воспаление острое и чрезвычайно интенсивное. Важнейшим фактором кардиохирургического вмешательства, который может объяснить столь стремительное развитие эмфизематозных изменений (в нашем эксперименте время от индукции ишемии до взятия гистологического материала составило 2,5 ч), мы считаем применение ИВЛ. Аппарат ИВЛ обеспечивает принудительный вдох, создавая положительное давление подаваемой газовой смеси. Многократно повторяющиеся в течение ИВЛ циклы расширения-спадения альвеол приводят к повреждению их стенок по механизму shear-stress [1, 2, 4, 9, 15].

Заключение

Воспаление, интерстициальный отек, процессы свободнорадикального окисления и, не в последнюю очередь, протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ создают располагающий фон для механической травмы альвеол избыточным давлением в ходе использования аппарата ИВЛ. Повреждающее действие ИК и ИВЛ значительно накладываются и усиливают друг друга, приводя к нарушениям морфологии респираторных отделов легких.

Список литературы / References

1. Куликов О.А., Балашов В.П., Агеев В.П., Семенова Е.В., Шляпкина В.И., Замышляев П.С., Ломачкина М.С., Летин А.В. Морфология легких при экспериментальном остром повреждении и его фармакокоррекции. *Морфол. ведомости*. 2020;28(2):64–73. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):64–73

- Kulikov O.A., Balashov V.P., Ageev V.P., Semenova E.V., Shlyapkina V.I., Zamyshlyayev P.S., Lomachkina M.S., Letin A.B. The morphology of the lungs at the experimental acute injury damage and its pharmacocorrection. *Morfologicheskiye vedomosti = Morphological Newsletter*. 2020;28(2):64–73. [In Russian]. doi: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):64–73
2. Сабиров Р.Ш., Мавляян-Ходжаев Р.Н., Акалаев Д.М., Атаханов Ш.Э., Расстальная А.Л., Хайдарова С.Л., Парпибаев Ф.О., Султанов Х.Д. ИВЛ-индуцированные повреждения легких (экспериментальное исследование). *Общ. реаниматол.* 2014;10(6):24–31. doi: 10.15360/1813-9779-2014-6-24-31
- Sabirov R.Sh., Mavlyan-Khodjaev R.N., Akalaev D.M., Atakhanov Sh.E., Rasstalnaya A.L., Khaydarova S.L., Parpibaev F.O., Sultanov Kh.D. Ventilator lung injuries (experimental research). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2014;10(6):24–31. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2014-6-24-31
3. Кириллов А.Г., Яворовский М.А., Выжигина Р.Н., Комаров П.В., Ногтев П.С., Багдасаров Е.Ю., Халикова Д.А., Яворовская И.И. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях. *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* 2021;(2):40–47. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47
- Kirillov A.G., Yavorovsky M.A., Vyzhigina R.N., Komarov P.V., Nogtev P.S., Bagdasarov E.Yu., Khalikova D.A., Yavorovskaya I.I. Respiratory tactics during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Vestnik anesteziologii of reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021; 2(18): 40–47. [In Russian]. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47
4. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы и их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатол., аллергол., инфектол.* 2016;2(6):11–22. doi: 10.14427/jipai.2016.2.11
- Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016;2(6):11–22. [In Russian]. doi:10.14427/jipai.2016.2.11
- 5 Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 382 с.
- Avtandilov G.G. Medical Morphometry. Moscow: Meditsina, 1990. 382 p. [In Russian].
6. Zhou P.C., Song N.C., Zheng Z.K., Li Y.Q., Li J.S. MMP2 and MMP9 contribute to lung ischemia-reperfusion injury via promoting pyroptosis in mice. *BMC Pulm. Med.* 2022;22(1):230. doi: 10.1186/s12890-022-02018-7
7. Wang Y., Jiao L., Qiang C., Chen C., Shen Z., Ding F., Lv L., Zhu T., Lu Y., Cui X. The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms. *Biomed. Pharmacother.* 2024;171:116116. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116116
8. Ta H.Q., Kuppusamy M.L., Sonkusare S.K., Roesser M.E., Laubach V.E. The endothelium: gatekeeper to lung ischemia-reperfusion injury. *Respir. Res.* 2024;25(1):172. doi: 10.1186/s12931-024-02776-4
9. Inoue R., Yasuma T., Fridman D'Alessandro V., Toda M., Ito T., Tomaru A., D'Alessandro-Gabazza C.N., Tsuruga T., Okano T., Takeshita A., Nishihama K., Fujimoto H., Kobayashi T., Gabazza E.C. Amelioration of pulmonary fibrosis by matrix metalloproteinase-2 overexpression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):66–95. doi: 10.3390/ijms24076695
10. Qu L.-C., Jiao Y., Jiang Z.-J., Song Z.-P., Kang L., Peng Q.-H. Expression pattern of matrix metalloproteinase 9 in ischemia-reperfusion-induced acute lung injuries. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2018;11(11):12048–12058.
11. Smigiel K.S., Parks W.C. Matrix metalloproteinases and leukocyte activation. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:167–195. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.01.003
12. Gharib S.A., Manicone W.C., Parks A.M. Matrix metalloproteinases in emphysema. *Matrix Biol.* 2018;73:34–51. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.018
13. Wells J.M., Gaggar A., Blalock J.E. MMP generated matrikines. *Matrix Biol.* 2015;44–46:122–129. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.016
14. Baidoo N., Crawley E., Knowles C.H., Sanger G.J., Belai A. Total collagen content and distribution is increased in human colon during advancing age. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0269689. doi: 10.1371/journal.pone.0269689
15. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C., Ramirez-Acuna J.M., Perez-Romero B.A., Guerrero-Rodriguez J.F., Martinez-Avila N., Martinez-Fierro M.L. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739

Сведения об авторах:

Геренг Елена Андреевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-7226-0328, e-mail: e-gereng@mail.ru
Мильто Иван Васильевич, д.б.н., ORCID: 0000-0002-9764-4392, e-mail: milto_bio@mail.ru
Серебрякова Ольга Николаевна, ORCID: 0000-0002-2924-0724, e-mail: oserebryakovan@gmail.com
Дзюман Анна Николаевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0795-0987, e-mail: dzyman@mail.ru
Бянкина Мария Александровна, ORCID: 0009-0005-4632-7396, e-mail: byankina_masha@mail.ru
Каменщиков Николай Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4289-4439, e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru
Кравченко Игорь Валерьевич, ORCID: 0000-0003-0841-4673, e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com
Подоксенов Юрий Кириллович, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8939-2340, e-mail: uk@cardio-tomsk.ru
Козлов Борис Николаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0217-7737, e-mail: bnkozlov@yandex.ru

Information about the authors:

Elena A. Gereng, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-7226-0328, e-mail: e-gereng@mail.ru
Ivan V. Milto, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9764-4392, e-mail: milto_bio@mail.ru
Olga N. Serebryakova, ORCID: 0000-0002-2924-0724, e-mail: oserebryakovan@gmail.com
Anna N. Dzyuman, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0795-0987, e-mail: dzyman@mail.ru
Maria A. Byankina, ORCID: 0009-0005-4632-7396, e-mail: byankina_masha@mail.ru
Nikolay O. Kamenshchikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4289-4439,
e-mail: Nikolajkamenof@mail.ru
Igor V. Kravchenko, ORCID: 0000-0003-0841-4673, e-mail: kravchenko27.10.94@gmail.com
Yuri K. Podoksenov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8939-2340,
e-mail: uk@cardio-tomsk.ru
Boris N. Kozlov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0217-7737, e-mail: bnkozlov@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.07.2025
Принята к публикации 06.02.2026

Received 15.07.2025
Accepted 06.02.2026

Магнитно-резонансная томография при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у детей

Т.А. Ахадов, О.В. Божко, М.В. Ублинский, Д.С. Каньшина, И.А. Мельников, Д.Н. Хусаинова

*НИИ неотложной детской хирургии и травматологии – Клиника доктора Рошала
119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, 22*

Резюме

Детский инсульт представляет собой отдельную клиническую форму, отличную от инсульта у взрослых, что обусловлено уникальностью и разнообразием его этиологии. Встречается в 5–7 % случаев среди всех сосудистых заболеваний, имеет неблагоприятные последствия и требует больших затрат на лечение и реабилитацию. Задержка в диагностике инсульта у детей является распространенной проблемой. Протоколы нейровизуализации играют важную роль в своевременной диагностике и лечении детского инсульта и его имитаций. Протоколы МРТ должны основываться на клиническом сценарии и неврологическом обследовании с учетом возраста и предполагаемого типа инфаркта. Цель исследования – проанализировать возможности высокотехнологичных методов МРТ для улучшения распознавания и лечения ишемических инсультов у детей. **Материал и методы.** Ретроспективное диагностическое исследование выполнено у 99 детей с ишемическим инсультом в возрасте от 6 мес. до 18 лет. Больные поступали в клинику в сроки от 1 ч до 32 суток от начала заболевания, около 68 % из них – из непрофильных клиник. Сроки проведения МРТ от момента заболевания (появления головной боли, потери сознания или судорог как первого признака) – от 40 мин до 24 ч. **Результаты.** В ходе исследования у всех детей получены достоверные данные, свидетельствующие об ишемическом инсульте и установлены его причины. При этом изучен ряд параметров МРТ и продемонстрированы их возможности и потенциал при оценке острого инсульта на основе анатомических, микроструктурных, функциональных и метаболических данных. **Заключение.** Для первичного выявления детского инсульта протокол МРТ обязательно должен включать такие параметры, как T1- и T2-взвешенные изображения (T1-ВИ, T2-ВИ), режим подавления сигнала от свободной воды (FLAIR), обязательно T2*-взвешенные изображения (SWI), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и времяпролетную магнитно-резонансную ангиографию (TOF МРА), даже при сокращенном протоколе МРТ головного мозга. Это позволяет достоверно оценить нейропаренхиму, проходимость сосудов и объем ядра инсульта и ишемической полутени.

Ключевые слова: дети, нарушение мозгового кровообращения, инсульт, МРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Ублинский М.В., e-mail: maxublinsk@mail.ru

Для цитирования. Ахадов Т.А., Божко О.В., Ублинский М.В., Каньшина Д.С., Мельников И.А., Хусаинова Д.Н. Магнитно-резонансная томография при ишемических нарушениях мозгового кровообращения у детей. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):63–72. doi: 10.18699/SSMJ20260207

Magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular accidents in children

T.A. Akhadov, O.V. Bozhko, M.V. Ublinskiy, D.S. Kan'shina, I.A. Melnikov, D.N. Khusainova

*Research Institute for Emergency Children's Surgery and Traumatology – Roshal Clinic
119180, Moscow, Bolshaya Polyanka st., 22*

Abstract

Pediatric stroke is a distinct clinical entity, different from adult stroke, which is determined by the unique and diverse range of its etiologies. It occurs in 5–7 % of all vascular diseases, with adverse effects and high treatment and rehabilitation

costs. Delay in stroke diagnosis in children is a common problem. Neuroimaging protocols play an important role in the timely diagnosis and treatment of childhood stroke and its imitations. MRI protocols should be based on the clinical scenario and neurological examination, considering the age and suspected type of infarction. Aim of the study was to investigate the potential of high-tech MRI methods to improve the recognition and treatment of ischemic stroke in children. **Material and methods.** A retrospective diagnostic study was performed in 99 children with ischemic stroke aged from 6 months to 18 years. Sick children were admitted to the clinic within 1 hour to 32 days from the onset of the disease, about 68 % of them – from non-specialized clinics. The time frame for MRI from the moment of the disease (the onset of headache, loss of consciousness or seizures as the first sign) was from 40 minutes to 24 hours. **Results.** During the study, reliable data indicating ischemic stroke were obtained in all children and its causes were established. At the same time, a number of MRI parameters were studied and their capabilities and potential in assessing acute stroke based on anatomical, microstructural, functional and metabolic data were demonstrated. **Conclusions.** For the primary detection of pediatric stroke, the MRI protocol must necessarily include the following parameters: T1- and T2-weighted images (T1WI, T2WI), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), necessarily susceptibility-weighted imaging, or T2*-weighted images (SWI), diffusion-weighted imaging (DWI), and time-of-flight MR angiography (TOF MRA), even in a reduced MRI protocol of the brain. This allows for a reliable assessment of the neuroparenchyma, vascular patency and the volume of the stroke core and ischemic penumbra.

Key words: children, cerebrovascular accident, stroke, MRI.

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

Correspondence author. Ublinskiy M.V., e-mail: maxublinsk@mail.ru

Citation. Akhadov T.A., Bozhko O.V., Ublinskiy M.V., Kan'shina D.S., Melnikov I.A., Khusainova D.N. Magnetic resonance imaging in ischemic cerebrovascular accidents in children. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):63–72. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260207

Введение

Инсульт, или нарушение мозгового кровообращения (НМК), у детей встречается в 5–7 % случаев среди всех сосудистых заболеваний, имеет неблагоприятные последствия и требует больших затрат на лечение и реабилитацию. Детский инсульт классифицируется как геморрагический и ишемический. При последнем в виде подтипа различают также синовенозный тромбоз [1]. Ишемические инсульты регистрируются с частотой 7,8 на 100 тыс. детей в год [2]. Этиология инсульта у детей более разнообразная, чем у взрослых, осложняется признаками и симптомами многочисленных имитаторов инсульта, затрудняющих своевременное выявление причин болезни. Ишемический инсульт у детей может быть следствием тромбозмболии из интра- или экстракраниального сосуда, острой проходящей или прогрессирующей ангиопатии, других редких причин, однако во многих случаях установить этиологический фактор не представляется возможным.

Для подтверждения диагноза и дифференциации инсульта от других заболеваний головного мозга необходима эффективная его неотложная нейровизуализация, которая у детей имеет ряд ограничений, к которым относятся высокие дозы ионизирующего излучения при компьютерной томографии (КТ) и необходимость седации. Также следует отметить, что большинство педиатров и радиологов редко встречаются со случаями

инсульта у детей, поэтому плохо осведомлены как о клинических, так и радиологических проявлениях инсульта в развивающемся мозге. Для облегчения выполнения стандартизированной адекватной нейровизуализации у детей Консорциум по нейровизуализации Международного педиатрического исследования инсульта в 2017 г. опубликовал набор рекомендаций в виде алгоритма (рис. 1), который из-за простоты и выполнения в качестве первичного метода диагностики рекомендует КТ.

Однако информативность КТ в остром периоде ишемического инсульта ниже, чем у МРТ; также наличие факторов лучевой нагрузки и применения контрастных препаратов осложняет применение КТ у детей. МРТ считается предпочтительным методом диагностики, отвечающим на вопросы о характере, степени повреждения и имеющим большую чувствительность и специфичность. Помимо указанных в схеме импульсных последовательностей (T1- и T2-взвешенные изображения (ВИ), диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), режим подавления сигнала от свободной воды (FLAIR), SWI/GRE, четырехмерная ангиография), используются изображения с мечеными артериальными спинами (ASL), перфузионная МРТ и МР-спектроскопия (МРС). Перфузионная МРТ и ASL дают возможность неинвазивно изучать гемодинамику, а МРС – выявлять и количественно определять церебральные метаболиты, что позволяет судить о биохимиче-

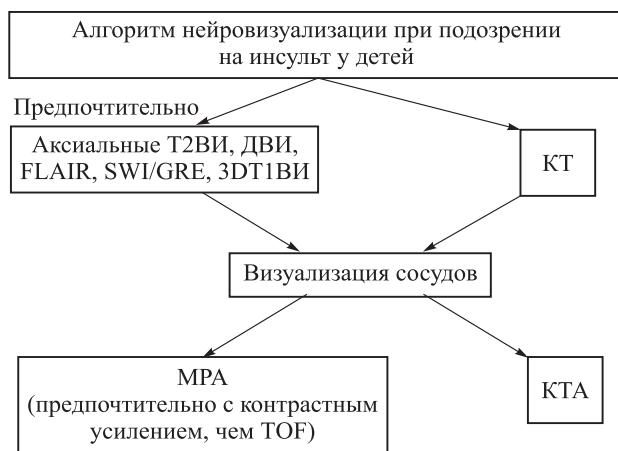


Рис. 1. Алгоритм визуализации у детей с подозрением на инсульт. КТА – КТ-ангиография; МРА – МР-ангиография; GRE – градиентное эхо; SWI – визуализация, взвешенная по магнитной восприимчивости, или T2*-взвешенные изображения; TOF – времяпролетная ангиография

Fig. 1 Imaging algorithm in children with suspected stroke. CT – computed tomography; CTA – CT angiography; MRI – magnetic resonance imaging; MRA – MR angiography; GRE – gradient echo; SWI – magnetic susceptibility-weighted imaging, or T2*-weighted images; TOF – time-of-flight angiography

ских процессах в головном мозге в норме и при заболеваниях [3]. Обычная ангиография рекомендуется лишь тогда, когда МРТ не позволяет идентифицировать причину. Транскраниальный доплер полезен при инсульте, чаще вызванном экстракраниальной патологией [4].

Цель исследования – проанализировать возможности высокотехнологичных методов МРТ для улучшения распознавания и лечения ишемических инсультов у детей.

Материал и методы

Исследование выполнено ретроспективно в одном учреждении, одобрено этическим комитетом Института (протокол № 7 от 12 декабря 2022 г.) в соответствии с принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъектов (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации). Все испытуемые (если их возраст на момент исследования достиг 15 лет) или их законные представители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

За 12 лет МРТ была выполнена 99 детям с НМК по ишемическому типу (инсультом) в воз-

расте от 6 мес. до 17 лет ($5,1 \pm 5,5$ года, среднее арифметическое \pm стандартное отклонение), при этом младенцев первого года жизни было 44 (44,4 %), а подростков в возрасте 16 и 17 лет – 6 (6,0 %). Среди них преобладали мальчики – 60 (60,6 %, возраст $5,1 \pm 5,5$ года), девочек было 39 (39,4 %, возраст $5,3 \pm 5,2$ года). Больные дети поступали в клинику в сроки от 1 ч до 32 суток от начала заболевания, около 68 % из них – из непрофильных клиник. Время проведения МРТ от момента заболевания (появления головной боли, потери сознания или судорог как первого признака) составило 24 ч, до 72 ч и более 72 ч (соответственно 56 (56,6 %), 27 (27,3 %) и 16 (16,1 %) пациентов). Таким образом, несмотря на сложности с первичной клинической диагностикой, дети поступали преимущественно в специализированный стационар. Однако следует отметить, что срок выполнения МРТ после поступления в институт колебался от 40 минут до 24 ч.

Исследование проводилось на томографе Philips Achieva 3T dStream (Philips, Нидерланды). Протокол исследования включал мультипланарные T1- и T2-ВИ в 2D- и 3D-изотропном исполнении, FLAIR, SWI, ДВИ и диффузионно-тензорные изображения (ДТИ), времяпролетную магнитно-резонансную ангиографию (ТОФ МРА) или 4D-ангиографию. Дополнительно была выполнена 1Н МРС 77 (77,8 %) лицам: 53 пациентам – в острейшем периоде (в среднем 11,1 ч), 24 – в остром периоде (в среднем 3,9 дня), из них 6 – через 18 дней от начала заболевания. Данные троих пациентов исключены из исследования ввиду низкого качества. Параметры МРС: одновоксельная, с длительными эхо-сигналом и временным разрешением, а также в ряде случаев дополнительно использовалась МРС с короткими эхо-сигналом и временным разрешением. Ориентация спектроскопического вокселя производилась по данным ДВИ. МР-перфузия головного мозга при остром инсульте в данном исследовании выполнена у 13 (13,1 %) детей из 99 на первоначальном этапе исследования.

Описание высокотехнологичных методов, имеющих значение в улучшении и расширении диагностических возможностей МРТ, подробно изложено в [5–10]. Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

Причиной выявленных инсультов была так называемая «церебральная и системная артерио-

Сосудистые изменения, вызвавшие ишемический инсульт

Vascular changes causing ischemic stroke

Причина НМК	<i>n</i>
Окклюзия или стеноз внутренней сонной артерии	10
Окклюзия или стеноз позвоночной артерии	6
Окклюзия или стеноз основной артерии	3
Окклюзия передней мозговой артерии или ее ветвей	7
Окклюзия СМА или ее ветвей	49
Окклюзия задней мозговой артерии или других ветвей основной артерии	4
Тромбоз синус или вен	20
Всего	99

патия детского возраста» (CSA-с) [11], которая обусловила различного рода поражение сосудов, от транзиторной ишемии до стенозоокклюзионных изменений (табл. 1). Как видно из таблицы, инсульт располагался в бассейне средней мозговой артерии (СМА) и был результатом окклюзии или стеноза магистрального ствола или ее ветвей. Следует отметить, что чаще всего это были лентикюлостриарные артерии, кровоснабжающие подкорковые области, где расположены наиболее активные ядра головного мозга (рис. 2). Далее по частоте следовали венозные инфаркты и поражения внутренних сонных артерий (рис. 3). Реже всего причиной инсульта служили патологические изменения задней мозговой артерии и ее ветвей.

ДВИ продемонстрировали высокую чувствительность (91 %) и специфичность (94 %) в обнаружении острой ишемии в первые 12 ч после появления симптомов инсульта. Обнаружена статистически значимая корреляция ($p = 0,001$)

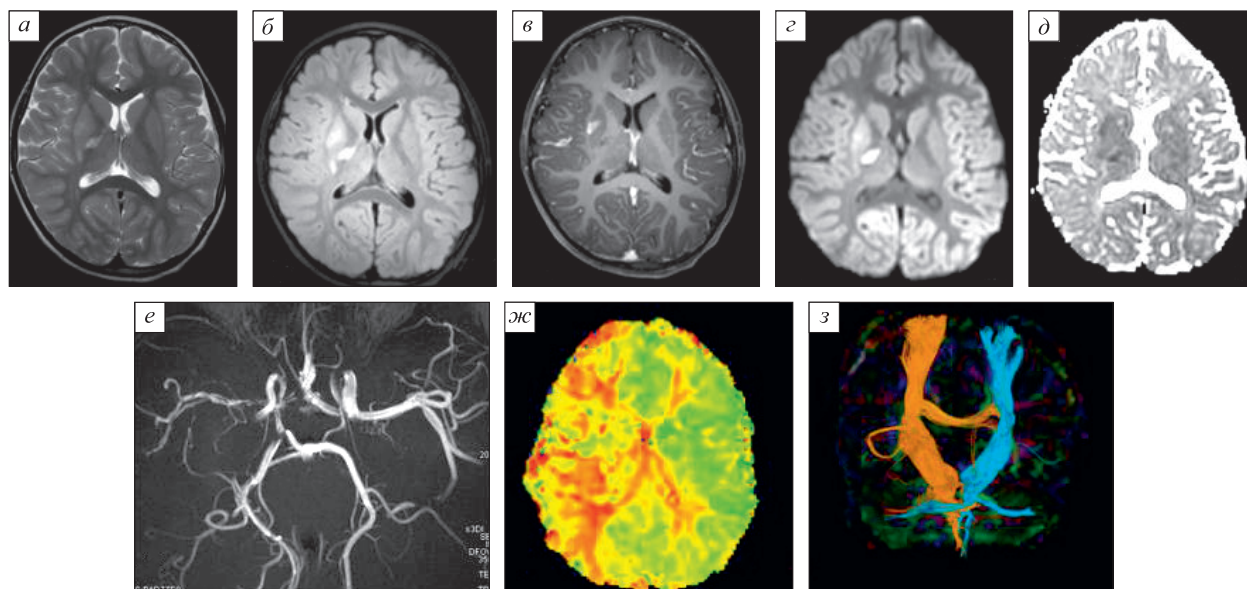


Рис. 2. МРТ через 7 суток после первых клинических проявлений ишемического инсульта в виде головной боли, рвоты, снижения объема движений и силы в левых конечностях. Аксиальные срезы: T2-ВИ (а), FLAIR (б), постконтрастное T1-ВИ (в), ДВИ (г), карта измеряемого коэффициента диффузии (д), МР-ангиография, аксиальная проекция (е), контрастная МР-перфузия – карта среднего времени транзита (ж), МР-трактография (з). Очаговые изменения в подкорковых ядрах справа различных сроков давности (а, б, в, г, д). Кровоток по СМА снижен (е). Среднее время транзита в бассейне правой СМА увеличено (ж). Кортикоспинальные тракты сохранены (з)

Fig. 2 MRI 7 days after the first clinical manifestations of ischemic stroke in the form of headache, vomiting, decreased range of motion and strength in the left limbs. Axial sections: T2-WI (a), FLAIR (б), post-contrast T1-WI (в), DWI (г), apparent diffusion coefficient map (д), MR angiography, axial projection (е), contrast MR perfusion – mean transit time map (ж), MR tractography (з). Focal changes in the right subcortical nuclei of varying duration (a, b, c, d, e). Blood flow in the middle cerebral artery is decreased (e). Mean transit time in the basin of the right middle cerebral artery is increased (g). Corticospinal tracts are preserved (h)

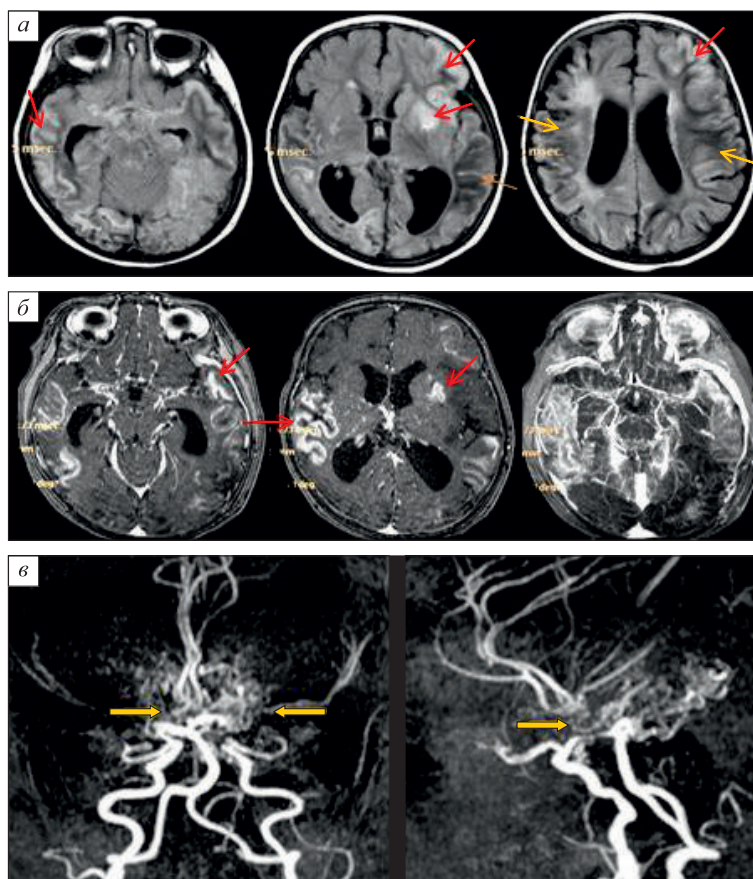


Рис. 3. Болезнь Мойя-Мойя. Стеноз дистальных отделов внутренних сонных артерий, проксимальных отделов СМА с обеих сторон с формированием компенсаторных путей коллатерального кровообращения (желтые стрелки). а – многочисленные зоны ишемии (красные стрелки) формирующихся кистозно-глиальных изменений (оранжевые стрелки) в корковых отделах больших полушарий, подкорковых структурах. Аксиальные FLAIR; б – аксиальные постконтрастные T1-ВИ; в – МР-ангиография во фронтальной проекции (слева), сагиттальной проекции (справа)

Fig. 3. Moyamoya disease. Stenosis of the distal internal carotid arteries, proximal middle cerebral arteries on both sides with the formation of compensatory collateral circulation pathways (yellow arrows). а – numerous ischemic zones (red arrows), developing cystic-gliatic changes (orange arrows) in the cortical regions of the cerebral hemispheres, subcortical structures. axial FLAIR; б – axial post-contrast T1-WI; в – MR angiography in the frontal projection (left), sagittal projection (right)

между степенью снижения фракционной анизотропии (параметр диффузии) и оценкой NIHSS (шкала инсульта Национального института здоровья) при поступлении: чем сильнее была снижена фракционная анизотропия, тем выше оценивалась клиническая тяжесть и были больше остаточные неврологические нарушения у детей. В зоне поражения наблюдался слабый масс-эффект. При контрастном усилении вследствие замедленного кровотока и нарушения гематоэнцефалического барьера отмечалось усиление МР-сигнала. При инсультах вертебробазиллярного бассейна на МРТ визуализировались симметричные отграниченные зоны отека, преимущественно в зонах

кровообращения, затрагивающие обычно белое вещество, хотя также возможно вовлечение коры головного мозга (рис. 4).

Проведен анализ максимальных значений интенсивностей сигналов метаболитов в очагах инфаркта и в контралатеральных здоровых зонах – области контроля для каждого испытуемого. Выявлено значительное, статистически достоверное снижение интенсивности сигналов N-ацетиласпартата (NAA) и повышение содержания холинсодержащих соединений (Cho) во всех областях инфаркта ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона). У всех 77 пациентов выявлен сигнал лактата (рис. 5). Для оценки спектроскопических

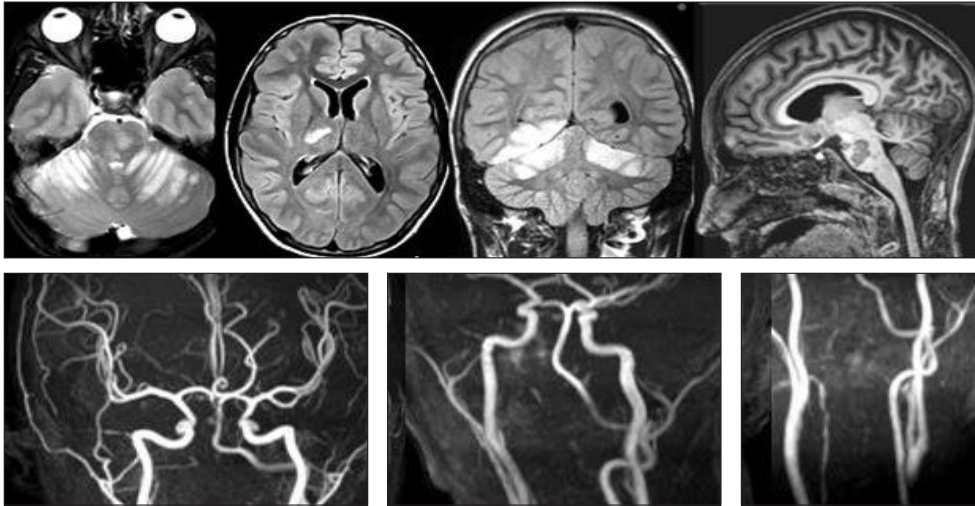


Рис. 4. Мальчик 11 лет. Окклюзия правой позвоночной артерии в результате диссекции. МРТ головного мозга и шеи через 2 ч после потери сознания на уроке физкультуры

Fig. 4. Boy, 11 years old. Occlusion of the right vertebral artery due to dissection. MRI of the brain and neck 2 hours after loss of consciousness during physical education class

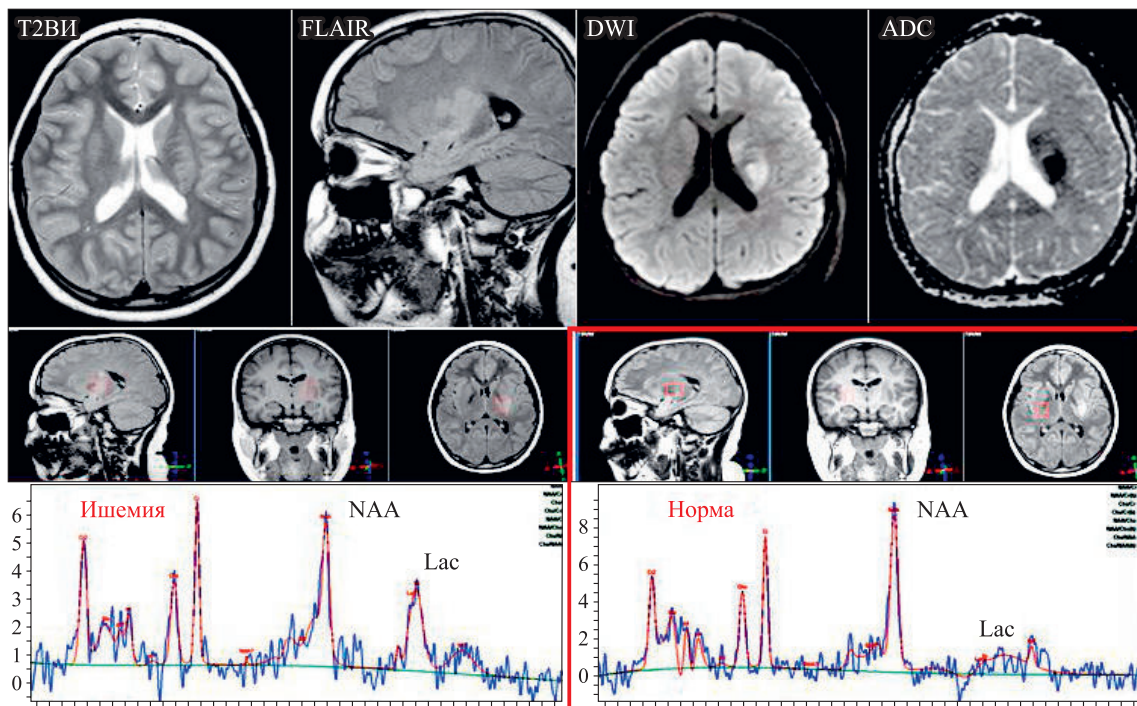


Рис. 5. Девочка 10 лет. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне ветвей левой СМА. 2-е сутки с момента происшествия. Спектроскопический воксель локализован в области таламуса слева (а, зона ишемии) и справа (б, зона нормы). В области ишемии отмечается снижение интенсивности сигнала NAA, повышение уровня Cho и наличие отчетливого сигнала лактата

Fig. 5. 10-year-old girl. Ischemic stroke in the left MCA branches basin. 2 days after the incident. The spectroscopic voxel is localized in the thalamus area on the left (a, ischemic zone) and on the right (b, normal zone). In the ischemic zone, a decrease in the intensity of the N-acetylaspartate signal, an increase in the level of choline-containing compounds, and the presence of a distinct lactate signal are noted

данных использовались конечный объем инфаркта, соотношение пиков интенсивности лактат/Cho и NAA/Cho. Оценка данных перфузионной МРТ была затруднена из-за большого диапазона по возрасту, срокам от момента заболевания до исследования, объемам повреждения и этиологии, что, соответственно, привело к достаточно большому разбросу данных по церебральной гемодинамике. В острейшем и остром периодах в пенумбре выявлена умеренная корреляция параметров среднего времени транзита (МТТ) и времени до пикового усиления (ТТР). При малых объемах инсульта отмечалось небольшое снижение церебрального перфузионного давления, церебральный кровоток (СВФ) оставался нормальным, МТТ и церебральный объем крови (СВУ) увеличены. При увеличении объема инсульта снижение церебрального перфузионного давления становится значимым, что приводит к уменьшению СВФ и СВУ. В случае тяжелого ишемического поражения области с измененными СВУ и СВФ практически совпадали, что свидетельствует о необратимом повреждении мозговой ткани.

Обсуждение

Протоколы нейровизуализации играют важную роль в своевременной диагностике и лечении детского инсульта и его имитаций. Проведение МРТ при инсульте у детей должно основываться на клиническом сценарии и неврологическом обследовании с учетом возраста, предполагаемого типа инфаркта и основных факторов риска. Основной причиной ишемических инсультов в нашем исследовании была церебральная и системная артериопатия детского возраста (CSA-c) [11], которая в большинстве случаев проявлялась стенозоокклюзионными поражениями. Лишь у части пациентов этиологию и патогенез установить не удалось. Чаще всего ишемические инсульты встречались у детей (44,4 %) первого года жизни младшего возраста, у подростков они отмечаются всего в 6 % случаях. Полученные результаты согласуются с данными других исследований [2].

Для оценки острого инсульта у детей предложены протоколы МРТ для томографов мощностью 3 Тл (табл. 2), которые играют важную роль в своевременной диагностике и лечении детского инсульта и его имитаций [12]. При необходимости к приведенному выше алгоритму можно применить другие импульсные последовательности в зависимости от сложности дифференциальной диагностики с имитаторами инсульта. SWI демонстрирует геморрагические компоненты в инфарктной ткани с большей чувствительностью, чем другие импульсные последовательности:

лучше видны гипointенсивные сигналы в венах, дренирующих гипоперфузируемые области, что позволяет оценивать ишемическую полутень и риск развития постишемического злокачественного отека; выявляются острые артериальные тромбы; определяются микрокровоизлияния и прогнозируется геморрагическая трансформация; устанавливается гипоперфузия мозговой ткани в зоне ишемической полутени [13].

На ДВИ визуализация области инсульта зависит от его давности. В итоге ДТИ являются потенциальным инструментом для прогнозирования клинического исхода у детей с инсультом, способны помочь в определении стратегии реабилитации [14]. Следует отметить, что на основе ДТИ создаются трехмерные изображения трактов. Значение и точное место трактографии в клинической медицине еще продолжают изучаться, данная методика востребована и широко используется реабилитологами не только при инсультах, а в большей части у детей с черепно-мозговой и позвоночно-спинномозговой травмой [15, 16]. Изменения, выявляемые при 1H МРС, показывают, что после инфаркта появляется патологический сигнал лактата, наблюдается увеличение исходной концентрации Cho, в то время как значения NAA снижаются в пределах зоны инсульта по сравнению с контралатеральным полушарием. Интенсивность сигнала NAA является независимым предиктором инсульта и значимо коррелирует с измеряемым коэффициентом диффузии ДВИ. Появление и повышение уровня лактата в головном мозге – это несоответствие между гликолизом и подачей кислорода, что делает его отличительным признаком церебральной ишемии. Анаэробный метаболизм вызывает ацидоз тканей, который приводит к снижению pH. Этот показатель служит чувствительным индикатором ишемии/гипоксии. 1H МРС выявила присутствие лактата не только в зоне инсульта, но и в контралатеральном полушарии при массивных инсультах [17].

Перфузионная визуализация в данный момент является важным инструментом при диагностике инсульта у взрослых для выявления пациентов с мозговой тканью, которую можно спасти с помощью вмешательства. Однако использование перфузионной визуализации у детей в настоящее время ограничено из-за больших различий на протяжении всего детского возраста, что усложняет оценку параметров МР-перфузии при инсульте у детей [18]. Более того, эффекты анестезии и седации, которые необходимы многим из этих пациентов, могут повлиять на измерения перфузии при МРТ. По данным литературы, в настоящее время предпочтительным методом МР-

Таблица 2. Адаптированный алгоритм визуализации у детей с подозрением на инсульт

Table 2. Adapted algorithm for visualization in children with suspected stroke

Вариант протокола	Импульсная последовательность	Время повторения / время эхо, мс	Толщина среза, мм	Время получения	Основная цель
Сокращенный / быстрый протокол	Аксиальные ДВИ	3700/81	2,0–4,0	40 с	Быстрая идентификация инсульта
	Аксиальные FLAIR	8000/120	4,0	1 мин 50 с	Эволюция отека и кровоизлияния
	Аксиальные T2*GRE или SWI	750/20	4,0	50 с	Эволюция кровоизлияния
Стандартный протокол	Аксиальные ДВИ (multi-shot)	6500/70	4,0	3 мин	Выявление мелких инфарктов
	T1-ВИ 3D	1900/2,5	0,75–1,0	4–5 мин	Эволюция кровоизлияния, венозный тромбоз
	Аксиальные и коронарные T2-ВИ	6700/100	2,0–4,0	4–5 мин	Эволюция постинфарктного отека, нарушение кровотока
	Аксиальные FLAIR	9000/135	2,0–4,0	3 мин	Эволюция постинфарктного отека
	Аксиальные SWI	27/20	1,5	4–5 мин	Эволюция кровоизлияния
Дополнительные импульсные последовательности (по необходимости)	MP-ангиография (3D TOF)	2/3,5	0,5	6–7 мин	Нарушение внутричерепного артериального кровотока (окклюзия, стеноз)
	MP-ангиография (3D TOF)	2/3,5	1,0	4 мин	Нарушение экстракраниального артериального кровотока (окклюзия, стеноз)

перфузии у детей является метод ASL, его данные коррелируют со степенью стеноза, ограничением диффузии, последующими объемами инфаркта T2 [18].

TOF МРА для выявления ишемических поражений так же эффективна, как и церебральная ангиография. Если картина НМК может соответствовать венозному инфаркту, то экстренная визуализация сосудов должна включать МР-венографию. Кроме того, следует проводить визуализацию экстракраниальных сосудов шеи или ультразвуковую доплерографию, особенно, если в анамнезе можно предположить поражение брахиоцефальных артерий.

Заключение

У детей диагностика ишемического инсульта и определение его причины затруднены. Основные параметры при МРТ острого ишемического

инсульта включают оценку нейропаренхимы, проходимости просвета сосудов и ишемической полутени. Ранняя диагностика детского инсульта при наличии надежного набора диагностических инструментов визуализации может снизить острую и долгосрочную заболеваемость и смертность, наблюдаемые у этих пациентов.

Список литературы / References

1. Mirsky D.M., Beslow L.A., Amlie-Lefond C., Krishnan P., Laughlin S., Lee S., Lehman L., Rafay M., Shaw D., Rivkin M.J., Wintermark M.; International Paediatric Stroke Study Neuroimaging Consortium and the Paediatric Stroke Neuroimaging Consortium. Pathways for neuroimaging of childhood stroke. *Pediatr. Neurol.* 2017;69:11–23. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.004

2. de Veber G.A., Kirton A., Booth F.A., Yager J.Y., Wirrell E.C., Wood E., Shevell M., Surmava A.M., McCusker P., Massicotte M.P., MacGregor D., MacDo-

- nald E.A., Meaney B., Levin S., Lemieux B.G., Jardine L., Humphreys P., David M., Chan A.K., Buckley D.J., Bjornson B.H. epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: the Canadian pediatric ischemic stroke registry. *Pediatr. Neurol.* 2017;69:58–70. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016
3. Семенова Н.А., Ахадов Т.А., Ублинский М.В., Варфоломеев С.Д. Использование магнитно-резонансной спектроскопии для диагностики и мониторинга лечения неврологических и психических заболеваний. В кн.: *Нейродегенеративные заболевания. От генома до организма*. Ред. М.В. Угрюмов. Т. 1. М.: Научный мир, 2014; 662–680.
- Semenova N.A., Akhadov T.A., Ublinsky M.V., Varfolomeev S.D. Using magnetic resonance spectroscopy for diagnostics and monitoring of treatment of neurological and mental diseases. In: *Neurodegenerative diseases. From genome to organism*. Ed. M.V. Ugryumov. Vol. 1. Moscow: Nauchnyy mir, 2014; 662–680. [in Russian].
4. Трушина Л.И., Шериев С.Р., Филин Я.А., Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю. Современные методы нейровизуализации в диагностике острого ишемического инсульта. *Рос. ж. персонализир. мед.* 2024;4(2):129–138. doi: 10.18705/2782-3806-2024-4-2129-138
- Trushina L.I., Sheriev S.R., Filin Ya.A., Trufanov G.E., Efimtsev A.Yu. Modern methods of neuroimaging in the diagnosis of acute ischemic stroke. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny = Russian Journal of Personalized Medicine*. 2024;4(2):129–138. [In Russian]. doi: 10.18705/2782-3806-2024-4-2129-138
5. Nouby M.A.E., Darwish E.A.F., Geneidi E.A.S. The role of susceptibility weighted imaging (SWI) in evaluation of acute stroke. *Egypt J. Hosp. Med.* 2018;72(10):5398–5402. doi: 10.21608/ejhm.2018.11296
6. Hsu C.C., Kwan G.N.C., Napugoda S., Craigie M., Watkins T.W., Haacke E.M. Susceptibility weighted imaging in acute cerebral ischemia: review of emerging technical concepts and clinical applications. *Neuroradiol. J.* 2017;30(2):109–119. doi: 10.1177/1971400917690166
7. Lee H.J., Roh H.G., Lee S.B., Jeon Y.S., Park J.J., Lee T.J., Jung Y.J., Choi J.W., Chun Y.I., Ki H.J., Cho J., Lee J.S., Kim H.J. Collateral estimation by susceptibility-weighted imaging and prediction of functional outcomes after acute anterior circulation ischemic stroke. *Sci. Rep.* 2021;11(1):21370. doi: 10.1038/s41598-021-00775-9
8. Fainardi E., Busto G., Bernardoni A., Padovani A., Casetta I., Morotti A. Perihematomal oligemia is associated with progression to ischemia and poor outcome in a subset of patients with intracerebral hemorrhage. *Eur. Radiol.* 2025;35(3):1255–1264. doi: 10.1007/s00330-024-11243-z
9. Menshchikov P., Ivantsova A., Manzhurtsev A., Ublinskiy M., Yakovlev A., Melnikov I., Kupriyanov D., Akhadov T., Semenova N. Separate N-acetyl aspartyl glutamate, N-acetyl aspartate, aspartate, and glutamate quantification after pediatric mild traumatic brain injury in the acute phase. *Magn. Reson. Med.* 2020;84(6):2918–2931. doi: 10.1002/mrm.28332
10. Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е., Ублинский М.В., Ахадов Т.А. Магнитно-резонансная спектроскопия: неинвазивные исследования метаболизма мозга человека в норме и патологии. *Успехи физиол. наук.* 2019;50(1):58–74. doi: 10.1134/S0301179819010107
- Semenova N.A., Manzhurtsev A.V., Menshchikov P.E., Ublinsky M.V., Akhadov T.A. Magnetic resonance spectroscopy: noninvasive studies of human brain metabolism in norm and pathology. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Advances in Physiological Sciences*. 2019;50(1):58–74. [In Russian]. doi: 10.1134/S0301179819010107
11. Hausman-Kedem M., Krishnan P., Dlamini N. Cerebral arteriopathies of childhood and stroke - A focus on systemic arteriopathies and pediatric fibromuscular dysplasia (FMD). *Vasc. Med.* 2024;29(3):328–341. doi: 10.1177/1358863X241254796
12. Sotardi S.T., Alves C.A.P.F., Serai S.D., Beslow L.A., Schwartz E.S., Magee R., Vossough A. Magnetic resonance imaging protocols in pediatric stroke. *Pediatr. Radiol.* 2023;53(7):1324–1335. doi: 10.1007/s00247-022-05576-4
13. Wang Y.R., Li Z.S., Huang W., Yang H.Q., Gao B., Chen Y.T. The value of susceptibility-weighted imaging (SWI) in evaluating the ischemic penumbra of patients with acute cerebral ischemic stroke. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2021;17:1745–1750. doi: 10.2147/NDT.S301870.
14. Abdeldayem E.H., Osman A.M., Tamer M.R. Relative fractional anisotropy value using DTI: can it help as a prognostic tool in anticipating the recovery of stroke patients? *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2017;48:1019–1025. doi: 10.1016/j.ejrm.2017.04.007
15. Ахадов Т.А., Зайцева Е.С., Маматкулов А.Д., Божко О.В., Мельников И.А., Семенова Н.А., Валиуллина С.А., Манжурцев А.В., Ублинский М.В., Демина А.Н., Хусаинова Д.Н., Дмитренко Д.М., Ахлебинина М.И., Костикова Т.Д., Меньшиков П.Е. Диагностические возможности изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, при черепно-мозговой травме у детей. *Рос. педиатр. ж.* 2021;24(5):311–316. doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-5-311-316
- Akhadov T.A., Zaytseva E.S., Mamatkulov A.D., Bozhko O.V., Melnikov I.A., Semenova N.A., Valiullina S.A., Manzhurtsev A.V., Ublinskiy M.V., Demina A.N., Khusainova D.N., Dmitrenko D.M., Akhlebinina M.I., Kostikova T.D., Menshchikov P.E. Diagnostic capabilities of magnetic susceptibility-weighted im-

ages in traumatic brain injury in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2021;24(5):311–316. [In Russian]. doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-5-311-316

16. Божко О.В., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Воронкова Е.В., Новоселова И.Н., Понина И.В., Кобзева А.А., Мельников И.А. Диффузионно-тензорная визуализация в исследовании дегенерации спинно-мозговых путей после травмы спинного мозга: проспективное исследование. *Луч. диагност. и терапия*. 2025;16(1):66–73. doi: 10.22328/2079-5343-2025-16-1-66-73

Bozhko O.V., Ublinskiy M.V., Akhadov T.A., Voronkova E.V., Novoselova I.N., Ponina I.V., Kobzeva A.A., Melnikov I.A. Diffusion tensor imaging

in the study of spinal tract degeneration after spinal cord injury: a prospective study. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2025;16(1):66–73. [In Russian]. doi: 10.22328/2079-5343-2025-16-1-66-73

17. Clarkson A.N., Huang B.S., Macisaac S.E., Mody I., Carmichael S.T. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke. *Nature*. 2010;468:305–309. doi: 10.1038/nature09511

18. Demeestere J., Wouters A., Christensen S., Lemmens R., Lansberg M.G. Review of perfusion imaging in acute ischemic stroke: from time to tissue. *Stroke*. 2020;51(3):1017–1024. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028337

Сведения об авторах:

Ахадов Толибдзон Абдуллаевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3235-8854, e-mail: akhadov@mail.ru

Божко Ольга Васильевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4709-9461, e-mail: bozhko_olga@mail.ru

Ублинский Максим Вадимович, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4627-9874, e-mail: maxublinsk@mail.ru

Каньшина Дарья Сергеевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5142-9400, e-mail: dr.d.kanshina@gmail.com

Мельников Илья Андреевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2910-3711, e-mail: iliamed@inbox.ru

Хусаинова Дарья Николаевна, ORCID: 0000-0002-1698-0547, e-mail: dsavina@yandex.ru

Information about the authors:

Tolibdzhon A. Akhadov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3235-8854, e-mail: akhadov@mail.ru

Olga V. Bozhko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4709-9461, e-mail: bozhko_olga@mail.ru

Maxim V. Ublinskiy, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4627-9874, e-mail: maxublinsk@mail.ru

Darya S. Kan'shina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5142-9400, e-mail: dr.d.kanshina@gmail.com

Ilya A. Melnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2910-3711, e-mail: iliamed@inbox.ru

Darya N. Khusainova, ORCID: 0000-0002-1698-0547, e-mail: dsavina@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.08.2025

Принята к публикации 23.02.2026

Received 21.08.2025

Accepted 23.02.2026

Роль факторов, участвующих в процессах пролиферации, в патогенезе аденомиоза

А.К. Беганова, М.И. Ярмолинская, М.А. Шалина, Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова

*НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3*

Резюме

Изучение экспрессии факторов пролиферации методом иммуногистохимии необходимо для определения их роли в патогенезе заболевания, а также для разработки новых методов диагностики, патогенетически обоснованной терапии. Цель исследования – оценить экспрессию факторов, участвующих в процессах пролиферации (стресс-индуцированный фосфопротеин-1 (STIP1), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN)), в эндометрии пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом. **Материал и методы.** Обследовано 45 женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Основную группу составили 34 пациентки с аденомиозом, в контрольную группу вошли 11 здоровых женщин. Образцы эндометрия забирали в ходе гистероскопии или с помощью пайпель-биопсии в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла. Выполнены гистологическое и иммуногистохимическое исследования эндометрия с оценкой экспрессии STIP1 и PTEN. **Результаты.** Экспрессия STIP1 статистически значимо выше в железистом компоненте эндометрия больных аденомиозом по сравнению с группой контроля в секреторной фазе менструального цикла ($p < 0,05$). Достоверных различий экспрессии PTEN в эндометрии между группами не обнаружено вне зависимости от фазы менструального цикла. **Заключение.** Повышенная экспрессия STIP1 в железистом компоненте эндометрия больных аденомиозом в секреторной фазе менструального цикла может быть одной из причин нарушения баланса процессов пролиферации и апоптоза при аденомиозе. Чтобы установить роль PTEN в патогенезе аденомиоза, возможно, необходимо определять его фосфорилированную форму, а также использовать другие методы исследования.

Ключевые слова: аденомиоз, стресс-индуцированный фосфопротеин-1, STIP1, гомолог фосфатазы и тензина, PTEN.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по фундаментальным научным исследованиям (государственный регистрационный номер темы 1024032800068-4-3.2.2).

Автор для переписки. Беганова А.К., e-mail: alexandra.beganova@yandex.ru

Для цитирования. Беганова А.К., Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Траль Т.Г., Толибова Г.Х. Роль факторов, участвующих в процессах пролиферации, в патогенезе аденомиоза. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):73–80. doi: 10.18699/SSMJ20260208

The role of factors involved in proliferation processes in the pathogenesis of adenomyosis

A.K. Beganova, M.I. Yarmolinskaya, M.A. Shalina, T.G. Tral, G.Kh. Tolibova

*The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott
199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya ln., 3*

Abstract

The study of the expression of proliferation factors by immunohistochemistry is necessary to determine their role in the pathogenesis of the disease and to develop new diagnostic methods and pathogenetically based therapy. Aim of the study was to evaluate the expression of factors involved in proliferation processes (stress-induced phosphoprotein 1 (STIP1), phosphatase and tensin homologue (PTEN)) in the endometrium of reproductive-age patients with adenomyosis. **Material and methods.** 45 women aged 18 to 35 years were examined. The main group consisted of 34

patients with adenomyosis, the control group included 11 healthy women. Endometrial sampling was performed during hysteroscopy or by aspiration biopsy in the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle. Histological and immunohistochemical studies of the endometrium were performed to assess the expression of STIP1 and PTEN. **Results.** The expression of STIP1 is statistically significantly higher in the glandular component of the endometrium of patients with adenomyosis compared with the control group in the secretory phase of the menstrual cycle ($p < 0.05$). There were no significant differences in PTEN expression in the endometrium between the groups, regardless of the phase of the menstrual cycle. **Conclusions.** Increased expression of STIP1 in the glandular component of the endometrium of patients with adenomyosis in the secretory phase of the menstrual cycle may be one of the reasons for the imbalance of proliferation and apoptosis in adenomyosis. In order to determine the role of PTEN in the pathogenesis of adenomyosis, it may be necessary to determine its phosphorylated form, as well as use other research methods.

Key words: adenomyosis, stress-induced phosphoprotein 1, STIP1, phosphatase and tensin homologue, PTEN.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for fundamental scientific research (state registration number of the topic 1024032800068-4-3.2.2).

Correspondence author. Beganova A.K., e-mail: alexandra.beganova@yandex.ru

Citation. Beganova A.K., Yarmolinskaya M.I., Shalina M.A., Tral T.G., Tolibova G.Kh. The role of factors involved in proliferation processes in the pathogenesis of adenomyosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):73–80. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260208

Введение

Аденомиоз характеризуется наличием в миометрии эндометриальных желез и стромальных фибробластов с сопутствующей гипертрофией и гиперплазией окружающих гладкомышечных клеток. Точная оценка распространенности остается сложной из-за отсутствия стандартизированных диагностических критериев, протоколов и популяций пациентов [1, 2], тем не менее многочисленные исследования показывают, что она составляет от 20 до 35 % [1]. В настоящее время заболевание более не рассматривается как характерное исключительно для женщин в период перименопаузы. Внедрение в клиническую практику усовершенствованных методов неинвазивной диагностики, таких как трансвагинальное УЗИ и МРТ, привело к увеличению числа частоты постановки диагноза у молодых женщин репродуктивного возраста [3], а также у участвующих в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий [4]. Так, по данным обсервационного исследования, среди женщин в возрасте от 18 до 30 лет, обратившихся для подбора гормональной контрацепции, в 34 % случаев при проведении УЗИ диагностирован аденомиоз [3]; среди пациенток, страдающих бесплодием, у каждой десятой выявлен изолированный аденомиоз [5]. При этом частота наступления беременности у больных аденомиозом III–IV стадии не превышает 10–15 % [6].

Известно, что вне зависимости от патогенетической теории и первичного этиологического

фактора, развитие и прогрессирование аденомиоза связано с нарушением баланса процессов пролиферации и апоптоза клеток. Ген, кодирующий гомолог фосфатазы и тензина (*PTEN*), известен как супрессор опухолевого роста. Белок *PTEN* катализирует реакцию дефосфорилирования фосфатидилинозитол-3-фосфатов, тем самым предотвращая передачу сигнала вторичным посредникам сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR* [7], активация которого способствует выживанию, росту и пролиферации клеток в ответ на митогенные или антиапоптотические стимулы. Аберрация сигнального пути *PI3K/AKT/mTOR* наблюдается примерно в 50 % случаев злокачественных опухолей и часто лежит в основе развития резистентности к лечению [8]. Стресс-индуцированный фосфопротеин-1 (*STIP1*) модулирует функционирование белков теплового шока 70 (*Hsp70*) и 90 кДа (*Hsp90*), которые являются важнейшими регуляторами белкового гомеостаза. Повышение экспрессии *STIP1* в опухолевых клетках ассоциировано с прогрессированием рака яичников [9] и эндометрия [10]. Показано, что сигнальный путь *PI3K/AKT* может участвовать в *STIP1*-опосредованной регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток [11].

Анализ экспрессии маркеров пролиферации, которая может быть связана с манифестацией и прогрессированием заболевания, способствует разработке новых диагностических методов, патогенетически обоснованных подходов к терапии у молодых женщин, не реализовавших свою

репродуктивную функцию. Согласно данным литературы, исследование экспрессии STIP1 в эндометрии пациенток с аденомиозом репродуктивного возраста и сравнительный анализ экспрессии фактора пролиферации STIP1 и проапоптотического фактора PTEN ранее не проводились.

Цель исследования – оценить экспрессию факторов, участвующих в процессах пролиферации (PTEN, STIP1), в эндометрии больных аденомиозом репродуктивного возраста.

Материал и методы

Исследование выполнено в период с 2021 по 2023 г. на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», всего отобрано 45 женщин. Критериями включения для всех групп стали возраст от 18 до 35 лет; наличие регулярного, овуляторного менструального цикла длительностью от 24 до 38 дней. Основную группу составили 34 пациентки с аденомиозом, верифицированным по данным УЗИ. Обязательным критерием включения в основную группу было наличие у пациенток клинических проявлений заболевания, таких как обильные менструальные кровотечения и/или межменструальные выделения, длительные перименструальные кровянистые выделения, дисменорея. В контрольную группу вошли 11 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом, планирующие беременность и не имеющие жалоб и гинекологических заболеваний. Критерием исключения являлось наличие патологии эндометрия по данным гистологического исследования, других гиперпролиферативных заболеваний органов малого таза, таких как цервикальная интраэпителиальная неоплазия, миома матки, наружный генитальный эндометриоз, а также сахарного диабета, тяжелых сопутствующих заболеваний, прием гормональной терапии за последние три месяца до включения в исследование.

Материал забирали в ходе гистероскопии или путем аспирационной биопсии на 6–12 день менструального цикла (пролиферативная фаза) или на 19–24 день цикла (секреторная фаза). Информированное добровольное согласие получено от каждой пациентки до включения в исследование.

Экспрессию белков PTEN и STIP1 в эндометрии определяли с помощью иммуногистохимического метода в ручном режиме на парафиновых срезах толщиной 3 мкм. После депарафинизации использовали стандартный одноэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH 6,0. Для визуализации иммуноги-

стохимической реакции применяли Mouse and Rabbit Specific HRP Plus (ABC) Detection IHC Kit (RTU) (ab93697, Abcam, Великобритания). Качественную и количественную оценку экспрессии PTEN и STIP1 проводили с использованием кроличьих моноклональных антител Anti-PTEN antibody [EPR9941-2] (ab170941) и Anti-STIP1/STI1 antibody [EPR6605] BSA and Azide free (ab238963) соответственно (Abcam).

Для визуализации и последующей количественной оценки иммуногистохимической реакции получены микрофотографии с помощью микроскопа BX46 (Olympus Co., Япония) и программного обеспечения CellSens 47 Entry. Для обеспечения оптимального баланса между разрешением и размером файла выбраны следующие параметры съемки: увеличение 400×, окуляр 10×, объектив 40×, время экспозиции 1/38 с, максимальная чувствительность камеры, размер изображения 2080×1544 пикселей, формат JPEG. Долю занимаемой экспрессии PTEN и STIP1 рассчитывали с помощью специализированного программного обеспечения ВидеоТест-Морфология 5.0. В каждом случае анализировалось пять полей зрения, полученные результаты усреднялись.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программного пакета STATISTICA 10. При нормальном распределении данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение, значимость различий оценивали с помощью непарного t-критерия Стьюдента с поправкой Уэлча. В случае распределения, отличного от нормального, результаты представляли в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний квартили соответственно, для сравнения применяли критерий Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту (соответственно 33,5 [31,3; 35] и 30 [27,0; 34,0] лет) и индексу массы тела ($21,8 \pm 1,68$ и $21,1 \pm 1,06$ кг/м² соответственно) ($p > 0,05$). При сравнительном анализе экспрессии PTEN в эндометрии и его стромальном и железистом компонентах у больных аденомиозом и лиц контрольной группы как в пролиферативной, так и в секреторной фазе менструального цикла статистически значимых различий не обнаружено. Отмечена значительная вариативность экспрессии PTEN в строме эндометрия (табл. 1, рис. 1). В пролиферативной фазе менструального цикла экспрессия STIP1 была одинаковой у пациенток с аденомиозом и жен-

Таблица 1. Экспрессия PTEN в эндометрии больных аденомиозом и женщин контрольной группы
Table 1. PTEN expression in the endometrium of patients with adenomyosis and of the control group women

Локализация	Пролиферативная фаза			Секреторная фаза		
	Аденомиоз (n = 21)	Контрольная группа (n = 6)	<i>P</i>	Аденомиоз (n = 13)	Контрольная группа (n = 5)	<i>P</i>
Эндометрий	51,3±14,9	53,6±14,7	0,730	40,1±15,0	44,2±8,08	0,579
Железистый компонент эндометрия	48,1 [36,4; 61,3]	48,3 [50,6; 54,2]	0,239	45,3±16,2	33,5±11,6	0,158
Стромальный компонент эндометрия	52,3±17,4	52,6±17,5	0,968	39,0±20	50,9±8,7	0,226

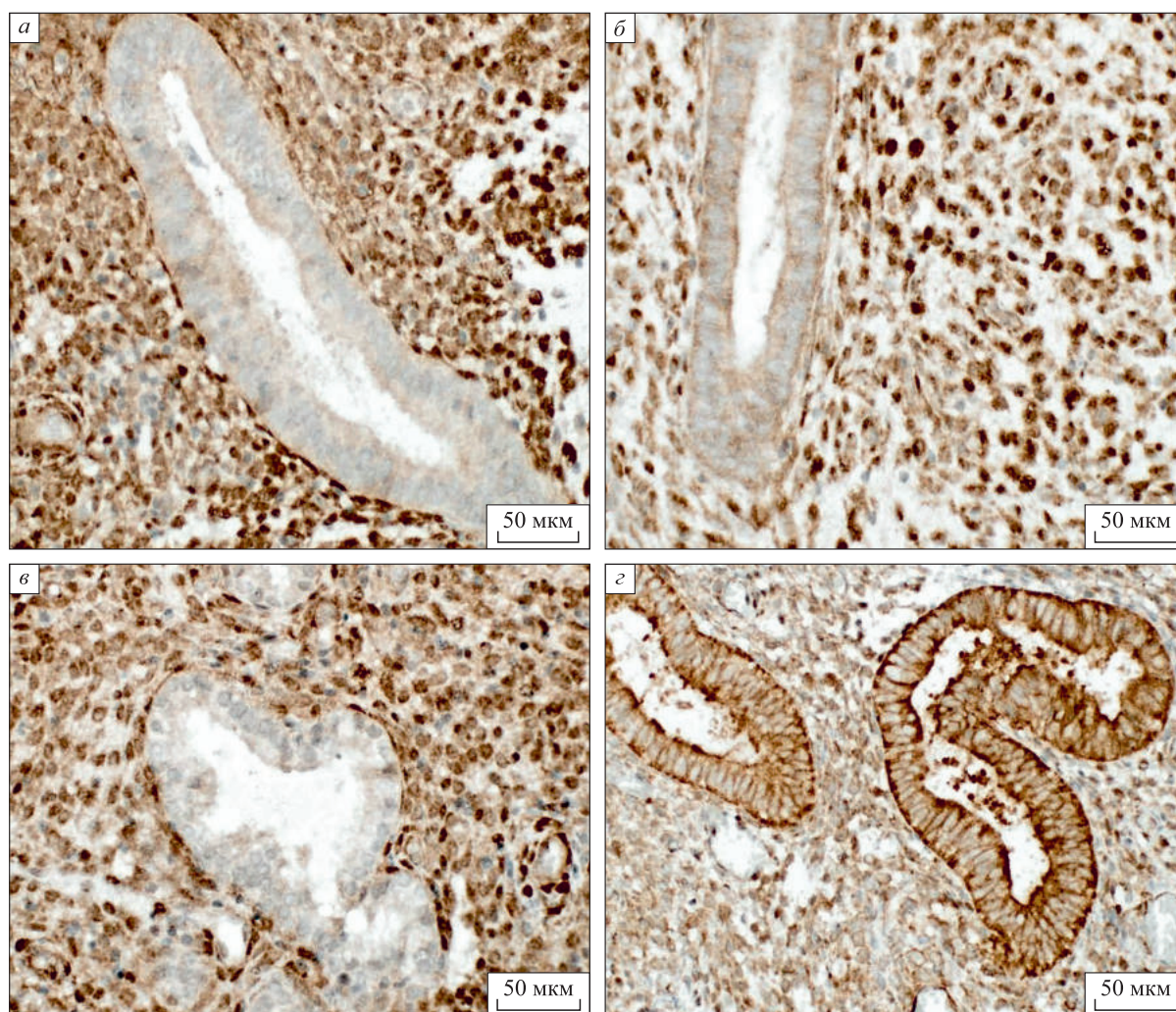


Рис. 1. Экспрессия PTEN в эндометрии женщин контрольной группы (а, в) и больных аденомиозом (б, з) в пролиферативную (а, б) и секреторную (в, з) фазы менструального цикла

Fig. 1. PTEN expression in the endometrium of the control group women (a, в) and of patients with adenomyosis (б, з) in the proliferative (a, б) and secretory (в, з) phase of the menstrual cycle

щин контрольной группы, в секреторной фазе она оказалась статистически значимо выше в железистом компоненте эндометрия больных аденомиозом (табл. 2, рис. 2).

Обсуждение

Для клеток эутопического и эктопического эндометрия больных аденомиозом характерна высокая способность к инвазии, пролиферативная

Таблица 2. Экспрессия STIPI в эндометрии больных аденомиозом и женщин контрольной группы

Table 2. STIPI expression in the endometrium of patients with adenomyosis and of the control group women

Локализация	Пролиферативная фаза			Секреторная фаза		
	Аденомиоз (n = 21)	Контрольная группа (n = 6)	p	Аденомиоз (n = 13)	Контрольная группа (n = 5)	p
Эндометрий	51,6±16,7	43,3±19,6	0,314	47,4±12,8	47,8±12,4	0,958
Железистый компонент эндометрия	74,2±10,6	72,2±13,7	0,709	67,8±7,54	57,9±8,75	0,036
Стромальный компонент эндометрия	44,0±18,6	32,8±21,2	0,218	38,7±13,	39,4±16,9	0,928

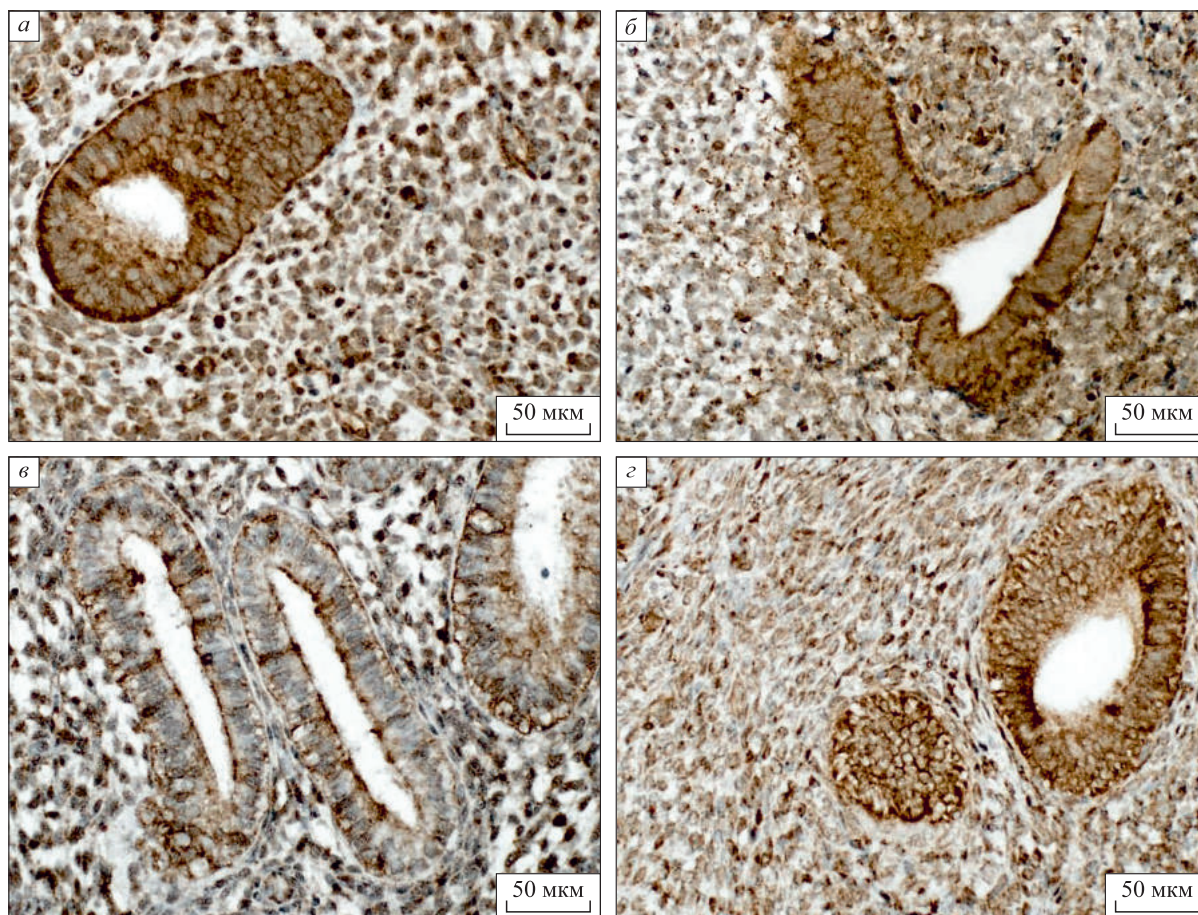


Рис. 2. Экспрессия STIPI в эндометрии женщин контрольной группы (а, в) и больных аденомиозом (б, з) в пролиферативную (а, б) и секреторную (в, з) фазы менструального цикла

Fig. 2. STIPI expression in the endometrium of the control group women (a, в) and of patients with adenomyosis (б, з) in the proliferative (a, б) and secretory (в, з) phase of the menstrual cycle

активность и устойчивость к апоптозу [12]. Ранее Х.У. Ху et al. показали, что *in vitro* индуцированное снижение экспрессии PTEN способствует пролиферации и повышенной выживаемости железистых эпителиальных клеток, выделенных из эндометрия женщин с аденомиозом [13]. По данным D. Zheng, гиперактивация пути PI3K/Akt в клетках эндометрия больных аденомиозом может индуцировать сложный процесс эпителиально-мезенхимального перехода, в результате морфофункциональных изменений эпителиальные клетки приобретают фенотип мезенхимальных клеток, способных к миграции и инвазии [14].

Нами не обнаружено статистически значимых различий экспрессии PTEN в эндометрии больных аденомиозом и здоровых женщин. Напротив, Х.У. Ху et al. выявили снижение экспрессии белка PTEN, а Н. Ну et al. – белка и мРНК фактора в эндометрии больных аденомиозом по сравнению с контрольной группой. Однако в первом исследовании количество белка PTEN определялось суммарно в шести образцах эндометрия, а контрольную группу составили пациентки с миомой матки. Во втором исследовании экспрессия PTEN определялась в эндометрии женщин в возрасте от 21 до 49 лет (средний возраст 44,5 года), и в контрольную группу вошли женщины с наличием внутриматочной перегородки [13, 15].

В ходе репродуктивного старения, начиная с позднего репродуктивного возраста, наблюдается снижение уровня прогестерона в секреторную фазу овуляторного цикла [16]. Недостаточное антиэстрогеновое влияние прогестерона, развитие относительной гиперэстрогении могут приводить к формированию гиперпластических процессов в эндометрии, для которых характерна патологическая пролиферация. В связи с этим нами в исследовании были включены пациентки в возрасте до 35 лет. Таким образом, различные критерии включения в исследуемые группы не позволяют сопоставлять результаты настоящего и предыдущих исследований других авторов. Необходимо подчеркнуть, что для определения роли белков в патогенезе заболеваний необходимо учитывать их посттрансляционные модификации. Так, фосфорилирование карбокситерминального домена PTEN приводит к аутоингибированию белка, снижая его активность [17]. Следовательно, статистически сравнимая экспрессия белка PTEN в эндометрии больных аденомиозом и группы контроля не свидетельствует о его равнозначной активности.

Согласно полученным нами данным, экспрессия STIP1 выше в строме эндометрия у пациенток с аденомиозом, чем у лиц контрольной группы, в секреторной фазе менструального цикла.

Исследования, посвященные оценке экспрессии STIP1 в эндометрии при аденомиозе, в литературе не представлены. В результатах исследования Т.Н. Wang et al. отмечено наличие экспрессии STIP1 в очагах аденомиоза, однако сравнительный анализ не проводился, также не выполнялось иммуногистохимическое исследование эутопического эндометрия; авторы выявили повышение уровня STIP1 в сыворотке крови пациенток с эндометриозом/аденомиозом по сравнению с контрольной группой [18]. D. Chen et al. обнаружили STIP1 во внеклеточных везикулах периферической крови больных аденомиозом, но не здоровых женщин [19].

В клеточных линиях рака эндометрия и рака яичников гиперэкспрессия STIP1 способствовала усилению экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 [18]. Матриксные металлопротеиназы, расщепляя основные компоненты внеклеточного матрикса, могут способствовать инвазии клеток в окружающие ткани, а также стимулировать неоангиогенез [20]. Также показано, что Hsp70, активность которого модулируется STIP1, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов макрофагами, выделенными из перитонеальной жидкости больных эндометриозом [21].

Заключение

Повышенная экспрессия STIP-1 в железистом компоненте эндометрия больных аденомиозом в секреторной фазе менструального цикла может быть одной из причин нарушения баланса процессов пролиферации и апоптоза при аденомиозе. Чтобы установить роль PTEN в патогенезе аденомиоза, вероятно, необходимо определять его фосфорилированную форму, а также использовать другие методы исследования.

Список литературы / References

1. Abbott J.A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A) – Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017;40:68–81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
2. Loring M., Chen T.Y., Isaacson K.B. A systematic review of adenomyosis: It is time to reassess what we thought we knew about the disease. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021;28(3):644–655. doi: 10.1016/j.jmig.2020.10.012
3. Upson K., Missmer S.A. Epidemiology of adenomyosis. *Semin. Reprod. Med.* 2020;38(2-03):89–107. doi: 10.1055/s-0040-1718920
4. Puente J.M., Fabris A., Patel J., Patel A., Cerrillo M., Requena A., Garcia-Velasco J.A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod.*

Biol. Endocrinol. 2016;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6

5. Mishra I., Melo P., Easter C., Sephton V., Dhillon-Smith R., Coomarasamy A. Prevalence of adenomyosis in women with subfertility: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):23–41. doi: 10.1002/uog.26159

6. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. РОАГ; 2020:60. Режим доступа: <https://yadi.sk/i/yYpWxWe4uTZcWg>

Endometriosis. Clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. ROAG; 2020:60. [In Russian]. Available at: <https://yadi.sk/i/yYpWxWe4uTZcWg>

7. Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Нетреба Е.А., Беганова А.К. Роль молекулярных сигнальных путей в патогенезе аденомиоза. *Ж. акушерства и жен. болезней.* 2021;70(3):121–134. doi: 10.17816/JOWD57192

Shalina M.A., Yarmolinskaya M.I., Netreba E.A., Beganova A.K. Role of molecular signaling pathways in the pathogenesis of adenomyosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2021;70(3):121–134. [In Russian]. doi: 10.17816/JOWD57192

8. Glaviano A., Foo A.S.C., Lam H.Y., Yap K.C.H., Jacot W., Jones R.H., Eng H., Nair M.G., Makvandi P., Georger B., Kulke M.H., Baird R.D., Prabhu J.S., Carbone D., Pecoraro C., Teh D.B.L., Sethi G., Cavaliere V., Lin K.H., Javidi-Sharifi N.R., Toska E., Davids M.S., Brown J.R., Diana P., Stebbing J., Fruman D.A., Kumar A.P. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol. Cancer.* 2023;22(1):138. doi: 10.1186/s12943-023-01827-6

9. Cho H., Kim S., Shin H.Y., Chung E.J., Kitano H., Hyon Park J., Park L., Chung J.Y., Hewitt S.M., Kim J.H. Expression of stress-induced phosphoprotein1 (STIP1) is associated with tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(4):277–288. doi: 10.1002/gcc.22136

10. Tsai C.L., Chao A., Jung S.M., Tsai C.N., Lin C.Y., Chen S.H., Sue S.C., Wang T.H., Wang H.S., Lai C.H. Stress-induced phosphoprotein-1 maintains the stability of JAK2 in cancer cells. *Oncotarget.* 2016;7(31):50548–50563. doi: 10.18632/oncotarget.10500

11. Tang Y., Yan G., Song X., Wu K., Li Z., Yang C., Deng T., Sun Y., Hu X., Yang C., Bai H., Li H., Tan W., Ye M., Liu J. STIP overexpression confers oncogenic potential to human non-small cell lung cancer cells by regulating cell cycle and apoptosis. *J. Cell Mol. Med.* 2015;19(12):2806–2817. doi: 10.1111/jcmm.12670

12. Zhai J., Vannuccini S., Petraglia F., Giudice L.C. Adenomyosis: Mechanisms and pathogenesis. *Semin. Reprod. Med.* 2020;38(2-03):129–143. doi: 10.1055/s-0040-1716687

13. Xu X.Y., Zhang J., Qi Y.H., Kong M., Liu S.A., Hu J.J. Linc-ROR promotes endometrial cell proliferation by activating the PI3K-Akt pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22(8):2218–2225. doi: 10.26355/eurrev_201804_14807

14. Zheng D., Duan H., Wang S., Xu Q., Gan L., Li J., Dong Q. FAK regulates epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. *Mol. Med. Rep.* 2018;18(6):5461–5472. doi: 10.3892/mmr.2018.9600

15. Hu H., Li H., He Y. MicroRNA-17 downregulates expression of the PTEN gene to promote the occurrence and development of adenomyosis. *Exp. Ther. Med.* 2017;14(4):3805–3811. doi: 10.3892/etm.2017.5013

16. Hale G.E., Zhao X., Hughes C.L., Burger H.G., Robertson D.M., Fraser I.S. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(8):3060–3067. doi: 10.1210/jc.2007-0066

17. Перевалова А.М., Кобелев В.С., Сисакян В.Н., Гуляева Л.Ф., Пустыльняк В.О. Роль онкосупрессора PTEN и его регуляция при злокачественной трансформации эндометрия. *Биохимия.* 2022;87(11):1584–1603. doi: 10.31857/S0320972522110057

Perevalova A.M., Kobelev V.S., Sisakyan V.N., Gulyaeva L.F., Pustyl'nyak V.O. Role of tumor suppressor PTEN and its regulation in malignant transformation of endometrium. *Biochemistry (Mosc.).* 2022;87(11):1310–1326. doi: 10.31857/S0320972522110057

18. Wang H.S., Tsai C.L., Chang P.Y., Chao A., Wu R.C., Chen S.H., Wang C.J., Yen C.F., Lee Y.S., Wang T.H. Positive associations between upregulated levels of stress-induced phosphoprotein 1 and matrix metalloproteinase-9 in endometriosis/adenomyosis. *PLoS. ONE.* 2018;13(1):e0190573. doi: 10.1371/journal.pone.0190573

19. Chen D., Zhou L., Qiao H., Wang Y., Xiao Y., Fang L., Yang B., Wang Z. Comparative proteomics identify HSP90A, STIP1 and TAGLN-2 in serum extracellular vesicles as potential circulating biomarkers for human adenomyosis. *Exp. Ther. Med.* 2022;23(6):374. doi: 10.3892/etm.2022.11301

20. Ярмолинская М.И., Айламазьян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 615 с.

Yarmolinskaya M.I., Ailamazyan E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem. Saint-Petersburg: Eko-Vektor, 2017. 615 p. [in Russian]

21. Khan K.N., Kitajima M., Imamura T., Hiraki K., Fujishita A., Sekine I., Ishimaru T., Masuzaki H. Toll-like receptor 4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum. Reprod.* 2008;23(10):2210–2219. doi: 10.1093/humrep/den195

Сведения об авторах:

Беганова Александра Камильевна, ORCID: 0000-0002-4705-7990, e-mail: alexandra.beganova@yandex.ru

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н., проф. РАН, проф., ORCID: 0000-0002-6551-4147,

e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Шалина Мария Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5921-3217, e-mail: amarus@inbox.ru

Траль Татьяна Георгиевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8948-4811, e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6216-6220, e-mail: gulyatolibova@inbox.ru

Information about the authors:

Aleksandra K. Beganova, ORCID: 0000-0002-4705-7990, e-mail: alexandra.beganova@yandex.ru

Maria I. Yarmolinskaya, doctor of medical sciences, professor of RAS, professor, ORCID: 0000-0002-6551-4147,

e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Maria A. Shalina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5921-3217, e-mail: amarus@inbox.ru

Tatyana G. Tral, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8948-4811, e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Gulrukhsor Kh. Tolibova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6216-6220,

e-mail: gulyatolibova@inbox.ru

Поступила в редакцию 11.06.2025

После доработки 24.11.2025

Принята к публикации 28.01.2026

Received 11.06.2025

Revision received 24.11.2025

Accepted 28.01.2026

Особенности состава микробиома респираторного тракта и кишечника у детей на фоне течения хронического аденоидита

А.О. Изюмов¹, А.Е. Каравозова¹, В.Е. Менщикова¹, Т.И. Рябиченко^{1,2}, О.О. Обухова², Т.В. Карцева¹, В.Г. Селятицкая²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

² ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Среди патологий детского возраста доминируют поражения респираторного тракта, причем существенную долю данной категории заболеваний представляют собой хронические воспалительные процессы, локализующиеся преимущественно в области глоточной и небных миндалин. Цель работы – провести исследование микробиома верхних дыхательных путей и ЖКТ у детей с хроническими аденоидитами для сравнительного анализа клинической эффективности различных подходов к лечению. **Материал и методы.** Обследовано 150 детей в возрасте 3–6 лет с хроническими воспалительными процессами носоглотки. Пациентов разделили на три группы в зависимости от проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий. В группу 1 вошли пациенты с проведенным оперативным лечением под общей анестезией, дети групп 2 и 3 в течение 30 дней соответственно после операции или без хирургического вмешательства, получали орошение носоглотки раствором пробиотика. Всем детям выполнено бактериологическое исследование микробиома рото- и носоглотки, качественного и количественного состава просветной микрофлоры кишечника. **Результаты и их обсуждение.** В группах 2 и 3 после проведенного лечения в смывах из рото- и носоглотки статистически значимо увеличилось количество посевов, положительных по *Streptococcus salivarius* (на 20 и 28 % соответственно), *S. mitis* (на 14 и 18 % соответственно), в группе 3 – посевов, содержащих *Neisseria* spp. и *S. oralis* (на 38 и 20 % соответственно). В группах 2 и 3 обнаружено уменьшение количества транзитной и добавочной микрофлоры, в том числе *Staphylococcus aureus* и *S. pyogenes*. Значимо улучшился состав микробиома кишечника: нормальное состояние микрофлоры определялось у 94,0 % пациентов группы 2 (до проведения лечебных мероприятий – только у 8 %) и у 96,0 % детей из группы 3 (до лечения – 16 %). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о значительной эффективности использования пробиотической терапии в постоперационном периоде, а также в сочетании с общепринятыми методами консервативного лечения для коррекции микрофлоры верхних дыхательных путей и кишечного биоценоза у детей с хроническими аденоидитами.

Ключевые слова: дети, хронический аденоидит, микробиом, бифидобактерии, терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Менщикова В.Е., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Для цитирования. Изюмов А.О., Каравозова А.Е., Менщикова В.Е., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Карцева Т.В., Селятицкая В.Г. Особенности состава микробиома респираторного тракта и кишечника у детей на фоне течения хронического аденоидита. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):81–88. doi: 10.18699/SSMJ20260209

Features of the composition of the microbiome of the respiratory tract and intestine in children against the background of chronic adenoiditis

A.O. Izyumov¹, A.E. Karavozova¹, V.E. Menshchikova¹, T.I. Ryabichenko^{1,2}, O.O. Obukhova², T.V. Kartseva¹, V.G. Selyatitskaya²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

Abstract

Among the main pathologies of childhood, respiratory tract lesions dominate, with a significant proportion of this category of diseases being chronic inflammatory processes localized mainly in the pharyngeal tonsil (adenoids) and palatine tonsils. Due to the prevalence of these pathologies, it is necessary to develop new approaches to the treatment and rehabilitation of patients. The aim of the study was to conduct a study of the microbiome of the upper respiratory tract and gastrointestinal tract in paediatric patients with chronic adenoiditis for a comparative analysis of the clinical effectiveness of various treatment approaches. **Material and methods.** We checked out 150 kids aged 3-6 years with chronic inflammation in their nasopharynx. We split the patients into 3 comparable groups based on the treatment and rehabilitation measures carried out. Group 1 included patients who underwent surgery under general anesthesia. Children in groups 2 and 3 received nasopharyngeal irrigation with a probiotic solution for 30 days after surgery or without surgery, respectively. All children underwent bacteriological testing of the oral and nasopharyngeal microbiome, as well as qualitative and quantitative analysis of the luminal intestinal microflora. **Results and discussion.** In groups 2 and 3, after treatment, the number of cultures positive for *Streptococcus salivarius* (by 20 and 28 %, respectively), *S. mitis* (by 14 and 18 %, respectively) in washings from the mouth and nasopharynx statistically significantly increased, in group 3 – cultures containing *Neisseria* spp. and *S. oralis* (by 38 and 20 %, respectively). In groups 2 and 3, a decrease in the number of transient and accessory microflora, including *Staphylococcus aureus* and *S. pyogenes*, was detected. The composition of the intestinal microbiome significantly improved: in groups 2 and 3 normal microflora was determined in 94.0 % of patients in group 2 (before treatment – only in 8 %) and in 96.0 % of children in group 3 (before treatment – in 16 %). **Conclusions.** The data obtained indicate the significant effectiveness of probiotic therapy in the postoperative period, as well as in combination with conventional conservative treatment methods for the correction of the microflora of the upper respiratory tract and intestinal biocenosis in children with chronic infectious and inflammatory processes of the nasopharynx.

Key words: children, chronic adenoiditis, microbiome, bifidobacteria, therapy.

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

Correspondence author. Menshchikova V.E., e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru

Citation. Izyumov A.O., Karavozova A.E., Menshchikova V.E., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Kartseva T.V., Selyatitskaya V.G. Features of the composition of the microbiome of the respiratory tract and intestine in children against the background of chronic adenoiditis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):81–88. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260209

Введение

Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детского населения занимают поражения верхних дыхательных путей, значительную часть которых составляют хронические воспалительные заболевания аденоидов и небных миндалин [1]; доля детей, страдающих хроническим аденоидитом, составляет до 50 % [2, 3]. В большинстве стран распространенность воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей растет, особенно среди людей, проживающих в крупных городах и промышленно развитых районах [4]. Это обусловлено как неблагоприятными условиями для формирования иммунного ответа и напряженным функционированием ЛОР-органов на фоне экологического неблагополучия промышленных городов, так и воздействием поллютантов на микробиоту дыхательной системы [5].

Известно, что верхние дыхательные пути человека населяет не только сообщество индигенных комменсальных микробов, но и транзиторная условно-патогенная и патогенная флора [6]. К наиболее распространенным представителям микробиоты носоглотки здоровых людей относятся такие филумы, как *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [7]. Данные микроорганизмы играют важную роль в регуляции многих гомеостатических процессов, формируя устойчивость к инфекциям, а также участвуя в развитии иммунной системы и создании биопленок [8]. Хронические воспалительные процессы верхних дыхательных путей способствуют изменению местного микробного пейзажа: происходит ограничение спектра таксонов индигенных микроорганизмов и адгезия с последующим чрезмерным ростом транзиторных бактерий [6].

Однако и первичное изменение состава микробных сообществ, в свою очередь, может приводить к различным патологическим состояниям, в том числе к развитию инфекционных заболеваний [7].

В то же время кишечный микробиом способен локально и/или дистанционно взаимодействовать с другими органами и системами человека, играя важную роль в формировании иммунной системы в первый год жизни ребенка и в модуляции иммунного ответа в дальнейшем. Известно, что дисбиоз фекальной микрофлоры тесно связан с иммунологической дисрегуляцией и развитием ряда заболеваний дыхательных путей [9].

С учетом накопленных знаний об особенностях состава и физиологических свойствах постоянной микрофлоры носоглотки и данных о влиянии кишечной микробиоты на течение заболеваний респираторного тракта считается целесообразным в совокупности со стандартными методами лечения хронических воспалительных болезней носо- и ротоглотки назначать препараты, способствующие поддержанию количественного и качественного состава микробиоты верхних дыхательных путей и кишечника.

Цель исследования – изучить микробный состав верхних дыхательных путей и кишечника у детей, страдающих хроническими аденоидитами, для проведения сравнительной оценки эффективности различных способов лечения.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). У всех законных представителей пациентов (родители или опекуны) получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях. Верификация диагноза проводилась врачами специализированного оториноларингологического отделения Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Новосибирска. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 20 от 27.06.2025).

Обследованы 150 детей от 3 до 6 лет включительно (мальчики – 56 %, девочки – 44 %) с хроническими аденоидитами. Диагноз верифицирован врачами-оториноларингологами. 50 человек получали только амбулаторное лечение и наблюдались у ЛОР-врачей, в то время как хирургическое лечение в объеме аденоидэктомии проведено 100 детям на базе ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи». Сформированы три группы по 50 детей в каждой (все пациенты получали стандартную консервативную и реабилитационную терапию). В первую группу вошли пациенты с проведенным оперативным лечением под общей анестезией, дети второй группы получали орошение носоглотки раствором пробиотика в течение 30 дней после операции (14 дней трансназально и перорально, 16 дней только перорально). Третью группу представили дети, которым орошали носоглотку раствором пробиотического препарата в течение 30 дней, оперативное вмешательство данной группе пациентов не проводилось.

Критерии включения в исследование: возраст от 3 до 6 лет, диагноз хронического воспалительного заболевания миндалин и аденоидов, установленный ранее (код по МКБ-10 J35.9). Критерием исключения стало наличие аллергического ринита, бронхиальной астмы, острых вирусных инфекций, первичной цилиарной дискинезии, врожденных дефектов иммунного реагирования, системных и онкологических заболеваний, тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения.

В качестве пробиотической поддержки пациентам назначали препарат, содержащий *Bifidobacterium longum* MC-42 в жидкой форме, который рекомендован для употребления пациентами с рождения (СГР RU.77.99.88.003. E00157304.16 от 12.04.2016, изготовленный в соответствии с ТУ 9224-010-70517093-2015). Количество активных бифидобактерий *B. longum* MC-42 в 1 см³ продукта на конец срока годности составляет 5×10^8 КОЕ/г в естественной среде своих метаболитов (летучих короткоцепочечных жирных кислот и др.). Пробиотик назначали пациенту *per os* в дозе, достаточной и безопасной для использования в детской лечебной практике (от 4 до 6 мл в сутки).

Всем детям выполнено бактериологическое исследование микробиома рото- и носоглотки, качественного и количественного состава просветной микрофлоры кишечника. Биологический материал собирали при поступлении и через 30 дней после начала проведения лечения. Материал на бактериологическое исследование микробиома рото- и носоглотки забирали строго натошак

из двух локусов максимального скопления бактериальной флоры: носоглотки и верхнего полюса небных миндалин (место более развитых крипт) между небно-язычной и небно-глоточной дужками. Материалом для исследования качественного и количественного состава просветной микрофлоры кишечника служил утренний кал, полученный после естественной дефекации. Состояние микробиоценоза толстой кишки оценивали в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 от 9 июня 2003 г. № 231 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Статистический анализ проводили в пакете статистических программ STATISTICA v.10 (StatSoft Inc, США). Данные представлены в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (n , %). Для оценки различий между группами применяли двусторонний вариант точного критерия Фишера с множественным сравнением при помощи поправки Бонферрони. Анализ повторных наблюдений до и после лечения проводили с использованием двустороннего варианта z-критерия для связанных выборок. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5%-м уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Бактериологическое исследование микробиома рото- и носоглотки

До начала терапии по данным бактериологического исследования микробиома рото- и носоглотки выявлены следующие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, представители семейств *Corynebacteriaceae* и *Moraxellaceae*, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Наиболее часто высевался *S. aureus* (у 39,3 %), в то время как у каждого десятого пациента отмечалась колонизация *Acinetobacter*

baumannii, *S. pyogenes* и *K. pneumoniae*. У одного ребенка (0,6 %) результаты бактериологического исследования оказались отрицательными. Микрофлора в монокультуре выделена в 40,7 %, а сочетание нескольких бактериальных видов – в 58,7 % случаев.

После проведения лечебных мероприятий микробный пейзаж верхних дыхательных путей пациентов обогатился за счет увеличения представителей индигенной микрофлоры. Так, в группах 2 и 3 возросло количество положительных посевов, выявивших *S. salivarius* (на 20 и 28 % соответственно) (табл. 1), грамположительные облигатные *S. mitis* (на 14 % ($p = 0,0374$) и на 18 % ($p = 0,0426$) соответственно). В третьей группе также увеличилось число посевов, в которых были обнаружены *Neisseria* spp. и *S. oralis* (на 38 % ($p = 0,0001$) и на 20 % ($p = 0,0291$) соответственно). Помимо этого после проведенного лечения отмечено уменьшение количества транзитной (патогенной) и добавочной микрофлоры, в том числе *S. aureus*. Во всех трех группах наблюдалось снижение числа положительных посевов на *S. pyogenes* (на 8 % в группе 1, на 10 % в группе 2 и на 8 % в группе 3) (см. табл. 1). Количество посевов, в которых была обнаружена гемофильная палочка, сократилось на 14 % в группе 2 (см. табл. 1). Однако содержание грамотрицательного *A. baumannii* значительно повысилось в группе 1 по сравнению с группами 2 ($p = 0,0489$) и 3 ($p = 0,0489$). После проведенного лечения и реабилитационных мероприятий микрофлора в монокультуре была выявлена в 14 %, а поликультурные ассоциации – в 86,0 % случаев. При этом обращает на себя внимание различие между группами: в группе 1, 2 и 3 бактериальные сочетания обнаружены в 80, 82 и 96 % случаев соответственно.

При анализе объединенных данных по всем группам установлено, что только у 15,3 % пациентов до проведения лечения имелся нормобиоз. У 28,0 % по результатам исследования фекальной микробиоты отмечался дисбиоз 1-й степени, ко-

Таблица 1. Динамика микробного пейзажа верхних дыхательных путей пациентов, %

Table 1. Dynamics of the microbial landscape of the upper respiratory tract of patients, %

Микроорганизм	Группа 1		p	Группа 2		p	Группа 3		p
	До лечения	Через 30 дней		До лечения	Через 30 дней		До лечения	Через 30 дней	
<i>S. salivarius</i>	8	18	$> 0,05$	12	32	0,0158	4	32	0,0003
<i>S. pyogenes</i>	8	0	0,0412	14	4	0,0800	12	4	0,0090
<i>H. influenzae</i>	4	2	$> 0,05$	16	2	0,0144	8	2	$> 0,05$

Таблица 2. Варианты преобладающих изменений в составе толстокишечной микрофлоры пациентов, n (%)

Table 2. Variants of the predominant changes in the composition of the intestinal microflora of patients, n (%)

Характер изменений микробиоценоза	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	До лечения	Через 30 дней	До лечения	Через 30 дней	До лечения	Через 30 дней
Снижение количества бифидобактерий	7 (14)	9 (18)	20 (40)	0 (0)	12 (24)	0 (0)
Снижение количества лактобактерий	3 (6)	3 (6)	15 (30)	0 (0)	7 (14)	0 (0)
Снижение количества энтерококков	10 (20)	10 (20)	9 (18)	1 (2)	13 (26)	0 (0)
Снижение количества типичных эшерихий	10 (20)	9 (18)	11 (22)	0 (0)	18 (36)	1 (2)
Повышение количества других условно-патогенных энтеробактерий	9 (18)	8 (16)	8 (16)	1 (2)	10 (20)	0 (0)
Повышение количества лактазонегативных эшерихий	15 (30)	13 (26)	5 (10)	0 (0)	7 (14)	0 (0)
Повышение количества гемолитических эшерихий	9 (18)	9 (18)	14 (28)	0 (0)	7 (14)	0 (0)
Повышение количества грибов рода <i>Candida</i>	3 (6)	3 (6)	4 (8)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Наличие золотистого стафилококка	1 (2)	1 (2)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	0 (0)

торый характеризовался снижением концентрации индигенной микрофлоры (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, типичные *Escherichia coli*). В 55,3 и 1,3 % случаях на основании снижения количества облигатной микрофлоры и появления условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и их ассоциаций диагностированы 2-я и 3-я степень микробных нарушений соответственно (табл. 2). У 40,7 % детей с хроническими воспалением верхних дыхательных путей до начала терапии наблюдалось присоединение УПМ: *Staphylococcus aureus* – 44,3 %, представителей рода *Klebsiella* (*K. oxytoca*, *K. aerogenes*, *K. pneumoniae*) – 37,7 %, грибов рода *Candida* – 11,5 %, *Citrobacter freundii* – 4,9 %.

При повторном исследовании микрорейза кала через 30 дней после начала терапии микробиологическая картина в группе 1 практически не изменилась, в то время как в группах 2 и 3 наблюдалось существенное улучшение. Так, нормальное состояние микрофлоры кишечника было определено у 94,0 % пациентов группы 2 (до проведения лечебных мероприятий – у 8 %) и у 96,0 % детей группы 3 (до лечения – у 16 %). В целом улучшение состояния микробиоценоза кишечника наблюдалось у 8, 88 и 82 % представителей групп 1, 2 и 3 соответственно. У всех детей, получающих пробиотический препарат, уровень бифидобактерий и лактобактерий возрос до нормальных значений (100,0 %). УПМ в

динамике определялись лишь в 4,0 % случаев (за счет *Candida* и *K. oxytoca*) в группе 2 (до начала терапии – у 40,0 %), а в группе 3 их количество сократилось до 0 (до лечения – 38,0 %).

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, у пациентов с хроническим аденоидитом отмечалось снижение количества представителей индигенной микробиоты носоглотки с увеличением патогенной и условно-патогенной флоры. По мнению ряда авторов, основную роль в развитии хронического воспаления в носоглотке играют *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *S. aureus* [10–12]. Согласно нашим данным, наиболее важным бактериальным патогеном, способствующим поддержанию воспалительного процесса в носоглотке, является *S. aureus*, обнаруженный более чем у одной трети детей, страдающих данным заболеванием.

При исследовании влияния активной формы *B. longum* MC-42 на течение хронических воспалительных и аллергических заболеваний носоглотки у детей обнаружено, что в ходе проводимой терапии происходило замещение патогенной флоры и УПМ на комменсальную микрофлору верхних дыхательных путей, и в целом отмечалась меньшая бактериальная обсемененность слизистой оболочки носоглотки [13]. Эти сведения соответствуют результатам, которые

получены в нашей работе: при использовании пробиотического препарата отмечалось достоверное увеличение представителей индигенной микрофлоры *S. salivarius* и *S. mitis* как при оперативном лечении, так и без него. Также у пациентов группы 3 усиливалась колонизация сапрофитным *Neisseria* spp. и факультативным анаэробом *S. oralis*. В литературе описано влияние применения пробиотиков на заселяемость носо- и ротоглотки *S. salivarius*, в результате чего осуществляется синтез саливарицина А, который ингибирует рост патогенных микроорганизмов, в частности *S. pyogenes* [14].

β -гемолитический стрептококк является одним из наиболее значимых патогенов ротовой полости за счет его способности к продукции экзотоксинов (О- и S-стрептолизина, стрептокиназы, ДНКазы Б и др.), в результате чего в больших количествах вырабатываются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и происходит деструкция клеток макроорганизма [15]. В нашем исследовании достоверно сократилось число пациентов, у которых выявлялся *S. pyogenes*, во всех трех группах. Отметим, что при хирургическом лечении хронического аденоидита без последующего применения пробиотического препарата (группа 1) статистически значимо снизилось содержание только такого представителя патогенной флоры, как *S. pyogenes*. Что касается транзиторной флоры, в нашей работе значимо уменьшилась встречаемость *H. influenzae* у пациентов группы 2. В исследовании, посвященном изучению клинико-иммунологической эффективности пробиотика, содержащего *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus GG*, у детей с хроническим аденоидитом после трехкратного десятидневного курса отмечалось сокращение количества выделителей транзиторной флоры (в частности, *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*) с одновременным увеличением представителей сапрофитной флоры, что подтверждало купирование воспалительного процесса в носоглоточной миндалине [16]. Отметим, что в группе 1 более существенно увеличился рост *A. baumannii*. Данные, полученные в ходе нашего исследования, подчеркивают необходимость контроля и коррекции состава микробиоценоза верхних дыхательных путей у пациентов с хронической патологией носоглотки.

Доказано, что изменение состава кишечной микрофлоры ассоциировано с развитием таких хронических заболеваний дыхательных путей, как бронхиальная астма [17] и аллергический ринит [18]. Механизмы, с помощью которых осуществляются связи между микробиотой кишечника и другими системами органов, еще

изучаются, однако K.F. Budden et al. [19] высказали предположение о том, что участие в иммунных процессах является одним из важнейших способов запуска реакций в «дистальных участках» тела макроорганизма. Показано, что у пациентов с разрастанием аденоидных вегетаций снижено соотношение субпопуляций лимфоцитов Th17/Treg и нарушен баланс Th2-Treg, ассоциированных с уменьшением численности родов *Akkermansia*, *Oscillospira* и *Eubacterium coprostanoligenes* и увеличением *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus gnavus* genera [9]. Влияние кишечной микробиоты на развитие заболеваний, в том числе аллергического воспаления респираторного тракта, может быть обусловлено уменьшением содержания короткоцепочечных жирных кислот, которые в физиологических условиях путем ингибирования деацетилирования гистонов вызывают экспрессию фактора транскрипции FOXP3, тем самым вызывая дифференцировку и повышая уровень Treg и выработку ИЛ-10 [20, 21]. Предложено использовать оценку состояния микробиома кишечника как один из способов дополнительной диагностики различных форм хронического тонзиллита [22]. В нашем исследовании течение хронических заболеваний носоглотки было ассоциировано с дисбиозом кишечника. Более чем у половины обследованных детей имели место микробные нарушения 2–3-й степени, что было обусловлено появлением УПМ и их ассоциаций (*S. aureus*, *Klebsiella*, грибы рода *Candida*, *C. freundii*) в титрах, превышающих референсные значения. После проведенного лечения значительные положительные изменения (с увеличением представленности индигенной флоры и уменьшением числа УПМ) наблюдались в группах детей, получающих пробиотический препарат. При этом более выраженное улучшение отмечалось у пациентов группы 2.

Заключение

Дисбиотическое состояние верхних дыхательных путей и кишечника, вероятно, может являться патогенетически значимым звеном в формировании и развитии хронического аденоидита у детей и требует проведения коррекционных мероприятий. Результаты исследования подтверждают высокую эффективность применения пробиотических препаратов как в послеоперационном периоде, так и в комплексе с традиционными консервативными мероприятиями без хирургического вмешательства в отношении состава микробиоты верхних дыхательных путей и

кишечника у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки. Отметим, что более значимые положительные изменения в отношении сокращения колонизации носоглотки патогенной флорой (в частности, *H. influenzae*) и улучшение состояния микробиоценоза кишечника определяются при применении пробиотика после проведенного оперативного лечения.

Список литературы / References

1. Зенаишвили Р.Д., Мальхина Д.Д. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учетом микробиоты носоглотки. *Рос. оториноларингол.* 2018;1(92):54–58. doi: 10.18692/1810-4800-2018-1-54-58
2. Zenaishvili R.D., Malykhina D.D. Optimizatsiia lecheniia khronicheskogo adenoidita s uchetom mikrobioty nosoglotki. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2018;1:54–58. [In Russian]. doi: 10.18692/1810-4800-2018-1-54-58
3. Деньгина А.В., Батулин В.А. Этиология, патогенез и лечение хронического аденоидита. *Вестник молодого ученого.* 2022;11(1):27–32.
4. Dengina A.V., Baturin V. A. Etiology, pathogenesis and treatment of chronic adenoiditis. *Journal of Young Scientists.* 2022;11(1):27–32. [In Russian].
5. Vintilescu Ș.B., Ioniță E., Stepan A.E., Simionescu C.E., Matei M., Stepan M.D., Becheanu C.A., Niculescu E.C. Comparative clinicopathological aspects of chronic tonsillitis and adenoiditis in children. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020;61(3):895–904. doi: 10.47162/RJME.61.3.28
6. Marazzato M., Zicari A.M., Aleandri M., Conte A.L., Longhi C., Vitanza L., Bolognino V., Zagaglia C., de Castro G., Brindisi G., Schiavi L., de Vittori V., Reddel S., Quagliariello A., del Chierico F., Putignani L., Duse M., Palamara A.T., Conte M.P. 16S Metagenomics reveals dysbiosis of nasal core microbiota in children with chronic nasal inflammation: role of adenoid hypertrophy and allergic rhinitis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:458. doi: 10.3389/fcimb.2020.00458
7. Mariani J., Favero C., Spinazzè A., Cavallo D.M., Carugno M., Motta V., Bonzini M., Cattaneo A., Pesatori A.C., Bollati V. Short-term particulate matter exposure influences nasal microbiota in a population of healthy subjects. *Environ. Res.* 2018;162:119–126. doi: 10.1016/j.envres.2017.12.016
8. Cao W., Sun Y., Zhao N., Song J., Zhang N., Liu L., Liu Q. Characteristics of the bacterial microbiota in the upper respiratory tract of children. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022;279(2):1081–1089. doi: 10.1007/s00405-021-07013-y
9. Sokolovs-Karijs O., Brīvība M., Saksis R., Sumeraga G., Giroto F., Erts R., Osīte J., Krūmiņa A. An overview of adenoid microbiome using 16S rRNA gene sequencing-based metagenomic analysis. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(7):920. doi: 10.3390/medicina58070920
10. Андриянова И.В., Ильенкова Н.А., Вахрушев С.Г., Романова Н.Ю. Микробиота верхних дыхательных путей у детей с хроническим аденоидитом. *Consil. Med.* 2023;25(12):834–837. doi: 10.26442/20751753.2024.12.202570
11. Andriyanova I.V., Ilyenkova N.A., Vakhruшев S.G., Romanova N.I. Microbiota of the upper respiratory tract in children with chronic adenoiditis. *Consilium Medicum.* 2023;25(11):834–837. [In Russian]. doi: 10.26442/20751753.2024.12.202570
12. Liu W., Jiang H., Liu X., Zheng Y., Liu Y., Pan F., Yu F., Li Z., Gu M., Du Q., Li X., Zhang H., Han D. Altered intestinal microbiota enhances adenoid hypertrophy by disrupting the immune balance. *Front. Immunol.* 2023;28(14):1277351. doi: 10.3389/fimmu.2023.1277351.
13. Карпова Е.П., Карпычева И.Е., Тулупов Д.А. Профилактика хронического аденоидита у детей. *Вестн. оториноларингол.* 2015;80(6):43–45. doi: 10.17116/otorino201580643-45
14. Karpova E.P., Karpuycheva I.E., Tulupov D.A. Prophylaxis of chronic adenoiditis in the children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2015;80(6):43–45. [In Russian]. doi: 10.17116/otorino201580643-45
15. Nistico L., Kreft R., Gieseke A., Cotichia J.M., Burrows A., Kham-pang P., Liu Y., Kerschner J.E., Post J.C., Lonergan S., Sampath R., Hu F.Z., Ehrlich G.D., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Adenoid reservoir for pathogenic biofilm bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2011;47(4):1411–1420. doi: 10.1128/JCM.00756-10
16. Subtil J., Rodrigues J.C., Reis L., Freitas L., Filipe J., Santos A., Macor C., Duarte A., Jordao L. Adenoid bacterial colonization in a paediatric population. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017;274(4):1933–1938. doi: 10.1007/s00405-017-4493-z
17. Чаукина В.А., Киселев А.Б., Калмыков И.И., Автушко А.С., Шарухо Г.В. Влияние активной формы *Bifidobacterium longum* MC-42 на динамику назальных симптомов у детей с хроническим аденоидитом и аллергией. *Рос. ринология.* 2016;24(3):61–65. doi: 10.17116/rosrino201624361-65
18. Chaukina V.A., Kiselev A.B., Kalmykov I.I., Avtushko A.S., Sharukho G.V. Impact of the active form of *Bifidobacterium longum* MC-42 on trends in nasal symptoms in children with chronic adenoiditis and allergy. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2016;24(3):61–65. [In Russian]. doi: 10.17116/rosrino201624361-65
19. Джафаров Э.М., Эдшерашвили У.Б., Мусаев М.Г. Перспективы применения пробиотиков на основе *S. salivarius* в стоматологии. Обзор литературы. *Главный врач Юга России.* 2021;(6):4–7.
20. Dzhafarov E.M., Edisherashvili U.B., Musaev M.G. Prospects for the use of probiotics based on *S. Salivarius* in dentistry. Literature review. *Glavnyy vrach*

Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia. 2021;(6):4–7. [In Russian].

15. Андреева И.В., Стецюк О.У. Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 в клинической практике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия.* 2019; 21(2):92–99. doi: 10.36488/смас.2019.2.92-99

Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. A new probiotic strain of *Streptococcus salivarius* K12 in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 21(2):92–99. [In Russian]. doi: 10.36488/смас.2019.2.92-99

16. Антонова С.С., Ботвиньева В.В., Намазова Л.С. Клинико-иммунологическое обоснование применения пробиотического препарата для профилактики обострений хронического аденоидита у детей. *Педиатр. фармакол.* 2007;4(3):88–91.

Antonova S.S., Botvin'eva V.V., Namazova L.S. Clinical and immunological substantiation of the probiotic medicine application to prevent the exacerbations of the chronic adenoiditis among children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2007;4(3):88–91. [In Russian].

17. Arrieta M.C., Arévalo A., Stiemsma L., Dimitriu P., Chico M.E., Loores S., Vaca M., Boutin R.C.T., Morien E., Jin M., Turvey S.E., Walter J., Parfrey L.W., Cooper P.J., Finlay B. Associations between infant fungal and bacterial dysbiosis and childhood atopic wheeze in a nonindustrialized setting. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2018;142(2):424–434. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.041

18. Sahoyama Y., Hamazato F., Shiozawa M., Nakagawa T., Suda W., Ogata Y., Hachiya T., Kawakami E., Hattori M. Multiple nutritional and gut microbial factors associated with allergic rhinitis: the hitachi health study. *Sci. Rep.* 2022;12(1):3359. doi: 10.1038/s41598-022-07398-8

19. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P., Hansbro P.M. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017;15(1):55–63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142

20. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikay S., van der Veecken J., deRoos P., Liu H., Cross J.R., Pfeffer K., Coffey P.J., Rudenski A. Y. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451–455. doi: 10.1038/nature12726

21. Johnson W.T., Dorn N.C., Ogbonna D.A., Bottini N., Shah N.J. Lipid-based regulators of immunity. *Bioeng. Transl. Med.* 2022;7(2):e10288. doi: 10.1002/btm2.10288

22. Дюков Л.А., Шульга И.А., Скачков М.В. Оценка состояния микробиоценоза кишечника как способ диагностики хронического тонзиллита. *Рос. оториноларингол.* 2009;6:40–44.

Dyukov L.A., Shulga I.A., Skachkov M.V. Assessment of intestinal microbiocenosis as a diagnostic method for chronic tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2009;(6):40–44. [In Russian].

Сведения об авторах:

Изыумов Александр Олегович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1223-1995, e-mail: zumovao@yandex.ru
Каравозова Анастасия Евгеньевна, ORCID: 0009-0006-4496-0435, e-mail: nastya_vae100@mail.ru
Менщикова Валерия Евгеньевна, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru
Рябиченко Татьяна Ивановна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Обухова Ольга Олеговна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Карцева Татьяна Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

Information about the authors:

Aleksandr O. Izyumov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1223-1995, e-mail: izumovao@yandex.ru
Anastasiya E. Karavozova, ORCID: 0009-0006-4496-0435, e-mail: nastya_vae100@mail.ru
Valeriya E. Menshchikova, ORCID: 0009-0007-1119-7258, e-mail: vaidurova_valerya@mail.ru
Tatyana I. Ryabichenko, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-0990-0078, e-mail: 2925871@mail.ru
Olga O. Obukhova, doctor of medical science, ORCID: 0000-0002-9834-1799, e-mail: trio188@yandex.ru
Tatyana V. Kartseva, doctor of medical science, ORCID: 0000-0001-7007-1996, e-mail: kartseva-t@mail.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: vgselyatitskaya@frcftm.ru

Поступила в редакцию 01.07.2025

После доработки 12.11.2025

Принята к публикации 02.02.2026

Received 01.07.2025

Revision received 12.11.2025

Accepted 02.02.2026

Микробиологические тренды в стоматологической практике: анализ патогенов инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области

А.А. Кабанова, В.К. Окулич, А.К. Погоцкий, Д.Д. Никитин, В.Р. Титов, Е.А. Матусевич, А.Н. Пинчук, Н.В. Гапонько, А.И. Нестеренок

Витебский государственный медицинский университет
Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

Резюме

Современные научные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области с обязательным учетом актуального микробиологического профиля, локального мониторинга резистентности и коморбидного фона пациента. Цель исследования – провести анализ основных патогенов инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное исследование на базе стоматологического гнойного отделения в период с 2020 по 2024 г. Объектами исследования служили результаты микробиологических посевов, выполненных при поступлении и/или в процессе стационарного лечения пациентов с клинически верифицированными инфекционно-воспалительными процессами. **Результаты и их обсуждение.** Анализ 2020–2024 гг. показал долю выявленных патогенов 48–64 %, с доминированием стафилококков (> 60 % штаммов). Отмечено значимое снижение *S. aureus* при росте коагулазонегативных стафилококков (КОС, $p = 0,01$) и двукратном увеличении MRSA. Доля стрептококков стабильна ($p > 0,05$), энтерококки встречаются в посевах редко, но их доля среди возбудителей возросла в 2024 г. Частота *Candida* spp., неферментирующих грамотрицательных палочек и энтеробактерий стабильна ($p > 0,05$), однако выявлена тенденция к росту энтеробактерий, особенно вызывает беспокойство появление карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* (до 28,87 % в 2024 г.). Выявлено, что возбудители одонтогенной инфекции в той или иной степени способны формировать микробные биопленки. Сравнение 2014/2024 гг. выявило снижение доли стафилококков (преимущественно КОС), рост стрептококков, условно-патогенной флоры, *Candida* spp. и энтеробактерий (особенно резистентной *K. pneumoniae*). **Заключение.** Сохраняется доминирование стафилококков с ростом КОС и MRSA, нарастает доля условно-патогенных микроорганизмов (энтерококки, энтеробактерии) и карбапенем-резистентности у *K. pneumoniae*. Это требует постоянного микробиологического мониторинга и адаптации антимикробной терапии.

Ключевые слова: заболевания челюстно-лицевой области, микроорганизмы, биопленка, резистентность к антибиотикам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена с бюджетной финансовой поддержкой в рамках тем: ГПНИ «Разработать метод комплексного лечения биопленка-ассоциированных воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области» (№ 20240290 от 14.03.2024); БРФФИ Наука-М «Изучить способность к образованию биопленки стрептококками – возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний – у пациентов хирургического профиля» (№ M23M-047 от 02.05.2023).

Автор для переписки: Кабанова А.А., e-mail: arinakabanova@mail.ru

Для цитирования. Кабанова А.А., Окулич В.К., Погоцкий А.К., Никитин Д.Д., Титов В.Р., Матусевич Е.А., Пинчук А.Н., Гапонько Н.В., Нестеренок А.И. Микробиологические тренды в стоматологической практике: анализ патогенов инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):89–96. doi: 10.18699/SSMJ20260210

Microbiological trends in dental practice: analysis of pathogens of infectious-inflammatory diseases of the maxillofacial region

A.A. Kabanova, V.K. Okulich, A.K. Pogotskiy, D.D. Nikitin, V.R. Titov, Ye.A. Matusevich, A.N. Pinchuk, N.V. Gapon'ko, A.I. Nesterenok

Vitebsk State Medical University
Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27

Abstract

Introduction. Modern scientific data emphasize the need for an integrated approach to the diagnosis and treatment of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region, taking into account the current microbiological profile, local monitoring of resistance and the patient's comorbid background. The aim of the study is to analyze the main pathogens of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region. **Material and methods.** A retrospective study was conducted at the dental purulent department from 2020 to 2024. The objects of the study were the results of microbiological cultures performed upon admission and / or during inpatient treatment of patients with clinically verified infectious and inflammatory processes. **Results and discussion.** The analysis of 2020–2024 showed the proportion of identified pathogens of 48–64 %, with a dominance of staphylococci (> 60 % of strains). A significant decrease in *S. aureus* was noted with an increase in coagulase-negative staphylococci (CNS, $p = 0.01$) and a two-fold increase in MRSA. The proportion of streptococci is stable ($p > 0.05$), enterococci are rare in cultures, but their proportion among pathogens increased in 2024. The frequency of *Candida* spp., non-fermenting gram-negative rods and enterobacteria is stable ($p > 0.05$), but a tendency towards an increase in enterobacteria was revealed, the emergence of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* is especially worrisome (up to 28.87 % in 2024). It was revealed that odontogenic infection pathogens are capable of forming microbial biofilms to varying degrees. Comparison of 2014/2024 revealed a decrease in the proportion of staphylococci (mainly KOS), an increase in streptococci, opportunistic flora, *Candida* spp. and enterobacteria (especially resistant *K. pneumoniae*). **Conclusions.** Thus, the dominance of staphylococci with an increase in KOS and MRSA remains, the proportion of opportunistic microorganisms (enterococci, enterobacteria) and carbapenem resistance in *K. pneumoniae* increases. This requires constant microbiological monitoring and adaptation of antimicrobial therapy.

Key words: Maxillofacial diseases, microorganisms, biofilm, antibiotic resistance.

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

Financing. This work was supported by the following grants: State Program of Scientific Research “Development of a Comprehensive Treatment Method for Biofilm-Associated Inflammatory Diseases of the Maxillofacial Region (Grant No. 20240290, dated 14 March 2024); Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (BRFFR) – Science-M: “Study of Biofilm Formation Ability in Streptococci Causing Purulent-Inflammatory Diseases in Surgical Patients” (Grant No. M23M-047, dated 2 May 2023).

Correspondence author. Kabanova A.A., e-mail: arinakabanova@mail.ru

Citation. Kabanova A.A., Okulich V.K., Pogotskiy A.K., Nikitin D.D., Titov V.R., Matusevich Ye.A., Pinchuk A.N., Gapon'ko N.V., Nesterenok A.I. Microbiological trends in dental practice: analysis of pathogens of infectious-inflammatory diseases of the maxillofacial region. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):89–96. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260210

Введение

Инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области (ИВЗ ЧЛО) представляют собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную выраженной полимикробной этиологией, склонностью к быстрому распространению в анатомически ограниченном пространстве и риском жизнеугрожающих осложнений. В ряде современных исследований

подчеркивается, что одонтогенные инфекции являются основной причиной флегмон, абсцессов и других острых воспалительных процессов в области лица и шеи [1, 2].

Классически основными возбудителями ИВЗ ЧЛО считаются представители грамположительной флоры – стафилококки и стрептококки, однако все чаще внимание уделяется грамотрицательным микроорганизмам и анаэробной микрофлоре. В последние годы в микробиологическом про-

филе наблюдается рост таких микроорганизмов, как *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также условно-патогенных анаэробов (*Prevotella*, *Fusobacterium*) [3, 4]. Современные данные свидетельствуют о том, что в более чем 70 % случаев имеет место полимикробная инфекция [5].

Чувствительность к антибиотикам у бактерий варьирует в разных странах и стационарах. В 2017 г. ВОЗ опубликовала список 12 устойчивых «приоритетных патогенов», разделенных на три группы по срочности разработки новых антибиотиков. В крайне приоритетную группу вошли *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. Enterobacteriaceae (*Klebsiella* spp., *E. coli* и др.), демонстрирующие резистентность к карбапенемам и цефалоспорином 3-го поколения. В высоко- и среднеприоритетные группы включены другие бактерии с растущей устойчивостью (например, ванкомицин-резистентный *E. faecium*, MRSA). В отделениях реанимации и интенсивной терапии доминируют *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, устойчивые Enterobacteriaceae и MRSA. Однако роль «проблемных» возбудителей в инфекциях челюстно-лицевой области изучена недостаточно [6].

Традиционные культуральные методы диагностики, несмотря на их доступность, ограничены в идентификации анаэробной и некультивируемой микрофлоры. В этой связи все более актуальными становятся молекулярно-генетические подходы (в частности, ПЦР и секвенирование 16S рРНК), позволяющие более точно определить видовой состав микробиоты [7]. В исследовании R. Smeets et al. показано, что молекулярные методы позволили увеличить обнаружение патогенов на 10–15 % больше по сравнению с классическими методами [8].

Отдельной проблемой является нарастающая антибиотикорезистентность микроорганизмов, что существенно ограничивает возможности эмпирической терапии. Высокая устойчивость выявляется у *S. aureus* к амоксициллину и макролидам, у *Enterococcus faecalis* – к аминогликозидам, а у *Pseudomonas aeruginosa* и *K. pneumoniae* – к фторхинолонам и цефалоспорином [9–11]. В этой связи отмечается важность регулярного обновления локальных антибиотикограмм и включения резервных препаратов, таких как линезолид, цефоперазон-сульбактам и карбапенемы [12].

Влияние коморбидной патологии (сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, иммунодефицитных состояний) на исходы ИВЗ ЧЛО также подтверждено в многочисленных исследованиях. Наличие сопутствующей патологии удлиняет сроки лечения, увеличивает частоту ос-

ложнений и необходимость интенсивной терапии [13–15].

В последние годы также активно изучается роль микробиоты ротовой полости как резервуара патогенных микроорганизмов. Переход условно-патогенных бактерий в вирулентные формы может быть обусловлен нарушением локального иммунитета, травмой слизистой оболочки, либо агрессивным стоматологическим вмешательством [16, 17]. Некоторые исследователи связывают микробиоту полости рта даже с развитием системных воспалительных состояний, включая атеросклероз, эндокардит и хроническую obstructивную болезнь легких [18, 19].

Таким образом, современные научные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению ИВЗ ЧЛО с обязательным учетом актуального микробиологического профиля, локального мониторинга резистентности и коморбидного фона пациента. Особую ценность приобретают методы быстрой диагностики и таргетной антибактериальной терапии, основанные на принципах рационального использования антибиотиков [20].

Цель исследования – провести анализ основных патогенов инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

Материал и методы

Настоящее ретроспективное исследование выполнено на базе учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» в условиях стоматологического гнойного отделения, и охватывает период с 2020 по 2024 г. Объектами исследования служили результаты микробиологических посевов, выполненных при поступлении и/или в процессе стационарного лечения пациентов с клинически верифицированными инфекционно-воспалительными процессами. Всего за исследуемый период произведено 1201 микробиологическое исследование, отобранного с соблюдением правил асептики и стандартов преаналитического этапа. Микробиологическая диагностика осуществлялась согласно действующим нормативно-методическим документам и клиническим рекомендациям. Для обнаружения различных видов стрептококков использовали 5 % кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на желточно-солевом агаре с азидом натрия, для выделения грибов применяли среду Сабуро, для кишечной группы бактерий – среду Эндо, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ. Идентификация аэробных, факультативно-анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на

микробиологических анализаторах BD Phoenix и АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Индикацию и количественное определение способности микроорганизмов к образованию биопленки осуществляли в полистироловом 96-луночном планшете [21].

Статистическая обработка данных включала методы описательной и сравнительной статистики. Для сравнения частот использован χ^2 -критерий Пирсона. При наличии малых выборок ($n < 5$) применялся точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости установлен на уровне $p < 0,05$. Обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.26.0 и Microsoft Excel. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (редакция 2013 г.). Биоматериал использовался исключительно в рамках стандартных диагностических процедур; данные были обезличены, вмешательства в процесс лечения не осуществлялись.

Результаты и их обсуждение

За период 2020–2024 гг. всего выполнено 1201 микробиологическое исследование: в 2020 г. – 244, в 2021 – 218, в 2022 – 253, в 2023 – 271, в 2024 – 215. В результате идентифицировано 673 возбудителя: 2020 г. – 157 (64 %), 2021 г. – 124 (57 %), 2022 г. – 122 (48 %), 2023 г. – 153 (56 %), 2024 – 117 (54 %). Не выделено микроорганизмов в посевах за 5 лет в 528 случаях (44 %). Доля выявленных возбудителей из общего числа исследований в каждом году варьирует от 48 % в 2022 г. до 64 % в 2020 г. Для оценки значимости изменений пропорций использован тест Крускала – Уоллиса ($H = 10,5$, $p = 0,03$) и парные сравнения с поправкой Бонферрони, которые показали, что доля в 2022 г. (48 %) статистически ниже, чем в 2020 г. (64 %), $p = 0,02$.

Среди возбудителей наиболее часто идентифицировались стафилококки – 447 (66,4 %) штаммов за 5 лет: в 2020 г. – 114 (72 %), в 2021 г. – 82 (66 %), в 2022 г. – 77 (63 %), в 2023 г. – 96 (63 %), в 2024 г. – 78 (67 %). Из них *S. aureus* обнаружен в 115 (17 %) случаях: в 2020 г. – 32 (20 %), в 2021 г. – 30 (24 %), в 2022 г. – 17 (14 %), в 2023 г. – 18 (12 %), в 2024 г. – 18 (15 %). Частота идентификации золотистого стафилококка имела статистически значимые отличия за пятилетний период: $\chi^2 = 9,8$, $p = 0,04$, при этом парное сравнение выявило значимое снижение доли *S. aureus* в 2023 г. по сравнению с 2021 г. ($p = 0,03$). КОС идентифицировались в 332 случаях (49 %): в 2020 г. – 82 (52 %), в 2021 г. – 52 (42 %), в 2022 г. – 60 (49 %),

в 2023 г. – 78 (67 %), в 2024 г. – 60 (51 %). Обращает на себя внимание постепенный рост MRSA – с 6,25 % в 2020 г. до 16,67 % в 2024 г., что снижает возможности эмпирической терапии инфекций бета-лактамами антибиотиками и выводит на роль препарата выбора ванкомицин, учитывая отсутствие к нему резистентности. Также определены статистически значимые различия в долях КОС между годами: $\chi^2 = 11,3$, $p = 0,02$. Выделяется значительный рост доли КОС в 2023 г. по сравнению с 2021 г. ($p = 0,01$).

Стрептококки идентифицировались за 5 лет в количестве 149 штаммов за 5 лет: в 2020 г. – 33 (21 %), в 2021 г. – 27 (22 %), в 2022 г. – 29 (24 %), в 2023 г. – 35 (23 %), в 2024 г. – 25 (21,4 %). Среди стрептококков определены β -гемолитические стрептококки (8 штаммов за 5 лет – 1,2 %), α -гемолитические стрептококки (135 штаммов за 5 лет – 20 %), энтерококки (6 штаммов за 5 лет – 0,9 %). В 2020 г. выделено 2 (1,3 %) β -гемолитических стрептококка, в 2021 г. не выделены, в 2022 г. – 2 (1,64 %), в 2023 г. – 3 (2 %), в 2024 – 1 (0,85 %). α -Гемолитические стрептококки в 2020 г. выделены в 30 случаях (19 %): в 2021 г. – 26 (21 %), в 2022 г. – 27 (22 %), в 2023 г. – 31 (20 %), в 2024 г. – 21 (18 %). Энтерококки выделены в 2020 г. в 1 случае (0,6 %), в 2021 г. также в одном случае (0,8 %), в 2022 г. не выделены, в 2023 г. – в одном случае (0,65 %), в 2024 г. – в трех (2,5 %). Доля стрептококков среди всех выявленных возбудителей в течение 2020–2024 гг. сохранялась на стабильном уровне ($p > 0,05$), без статистически значимых колебаний.

Превалирующими формами были α -гемолитические стрептококки (90,6 % от всех стрептококков), с равномерным распределением по годам ($p > 0,05$). Бета-гемолитические стрептококки и энтерококки выявлялись спорадически, без значимой динамики ($p > 0,05$), однако увеличение доли энтерококков в 2024 г. может указывать на формирующуюся тенденцию, требующую дополнительного наблюдения в динамике.

Candida spp. идентифицировались за пять лет в количестве 23 штаммов: 3 (2 %) – в 2020 г., 4 (3 %) – в 2021 г., 7 (6 %) – в 2022 г., 6 (4 %) – в 2023 г., 3 (2,5 %) – в 2024 г.

НГОП идентифицировались за пять лет в количестве 17 штаммов: 3 (2 %) – в 2020 г., 5 (4 %) – в 2021 г., 2 (1,6 %) – в 2022 г., 4 (2,6 %) – в 2023 г., 3 (2,6 %) – в 2024 г. Среди них *Acinetobacter baumannii* обнаружены в 10 случаях (1,5 %): в 2020 г. не выделен, в 2021 г. выделен в трех случаях (2,4 %), в 2022 г. – в двух (1,6 %), в 2023 г. – в трех (2 %), в 2024 г. – в двух (1,7 %). *P. aeruginosa* идентифицированы в 7 случаях (1 %): в 2020 г. – в трех случаях (1,9 %), в 2021 г. – в двух (1,6 %), в

2022 г. не выделен, в 2023 г. – в одном (0,65 %), в 2024 г. – в одном (0,85 %).

Энтеробактерии идентифицировались за пять лет в количестве 37 штаммов (5,5 %): 4 (2,5 %) – в 2020 г., 6 (5 %) – в 2021 г., 7 (6 %) – в 2022 г., 12 (8 %) – в 2023 г., 8 (7 %) – в 2024 г. Среди них *E. coli* идентифицирована в двух случаях (0,3 %) за пять лет: в одном случае (0,8 %) – в 2022 г. и в одном случае (0,65 %) – в 2023 г. *K. pneumoniae* выделена в 30 случаях (4,5 %): 4 (2,5 %) – в 2020 г., 6 (5 %) – в 2021 г., 4 (3,3 %) – в 2022 г., 9 (6 %) – в 2023 г., 7 (6 %) – в 2024 г. Особого внимания заслуживает факт появления только в 2023 г. в отделении карбапенем-резистентных клебсиелл и их рост с 22,22 до 28,87 % в 2024 г., что существенно ограничивает использование карбапенемов в качестве эмпирической терапии. *Proteus mirabilis* обнаружена всего в пяти случаях (0,7 %) за пять лет: 2 (1,6 %) – в 2022 г., 2 (1,3 %) – в 2023 г., 1 (0,9 %) – в 2024 г.

Следовательно, частота выявления *Candida* spp., НГОП и представителей семейства Enterobacteriaceae за пятилетний период оставалась относительно стабильной. Выраженной статистической динамики по этим группам не выявлено ($p > 0,05$). Отмечается тенденция к росту доли энтеробактерий (особенно *K. pneumoniae*) в 2023–2024 гг., что может быть эпидемиологически значимым и требует мониторинга.

Определено, что 83,0 % изолятов *S. aureus* обладают умеренной способностью образовывать БП, 7,0 % – низкой способностью. *S. epidermidis* продемонстрировали неспособность формировать БП в 3,0 %, низкую – в 45,0 %, умеренную способность – в 52,0 % наблюдений. Способность *S. pyogenes* формировать БП: 4,0 % – отсутствует, 24,0 % – низкая, 72,0 % – умеренная. Выделенные изоляты *P. aeruginosa* в 27,0 % наблюдений демонстрируют высокую способность формировать БП, в 73,0 % – умеренную. При анализе зависимости резистентности к АБ от толщины БП выявлена достоверная сильная положительная корреляция между толщиной сформированной биопленки и количеством антибактериальных препаратов, к которым микроорганизм резистентен ($r = 0,72$, $p < 0,05$). Также обнаружена достоверная положительная корреляция между толщиной биопленки и значением МПК для амикацина ($r = 0,61$, $p < 0,05$), левофлоксацина ($r = 0,77$, $p < 0,05$), ципрофлоксацина ($r = 0,69$, $p < 0,05$) и моксифлоксацина ($r = 0,72$, $p < 0,05$).

Таким образом, чаще всего возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области за период 2020–2024 гг. являлись стафилококки, в частности коагулазо-отрицательные стафилококки (*S. epidermid-*

is), а также α -гемолитические стрептококки (рис. 1).

Выполнено сравнение выделенных изолятов за 2014 и 2024 гг. для оценки динамики структуры возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. В 2014 г. наиболее часто выделялись стафилококки – 78,5 % (94 штамма), среди которых *S. aureus* – 15 % (18 штаммов), КОС – 63,5 % (76 штаммов). Последние были представлены *S. epidermidis*. Стрептококки составили 8,3 % (10 штаммов). Энтеробактерии составили 2,4 % (3 штамма) и были идентифицированы как *E. coli* – 0,8 % (1 штамм) и *K. pneumoniae* – 1,6 % (2 штамма). Неферментирующие грамотрицательные палочки (НГОП) – 5,8 % (7 штаммов), из которых *Actinobacter* spp. – 0,8 % (1 штамм) и *P. aeruginosa* выделен в 5 % исследований (6 штаммов). *Candida* spp. в 2014 г. выделены не были.

В 2024 г. стафилококки составили 66 % (78 штаммов), из них *S. aureus* – 15 % (18 штаммов), КОС – 51 % (60 штаммов). Стрептококки (21,5 % – 25 штаммов) идентифицированы как *Streptococcus*, β -гемолитические – 0,9 % (1 штамм), α -гемолитические – 18 % (21 штамм), *Enterococcus faecalis* – 2,6 % (3 штамма). Энтеробактерии (6,9 % – 8 штаммов) идентифицированы как *K. pneumoniae* – 6 % (7 штаммов), *P. mirabilis* – 0,9 % (1 штамм). НГОП (2,6 % – 3 штамма) идентифицированы как *Actinobacter* spp. – в 1,7 % (2 штамма). *P. aeruginosa* – 0,9 % (1 штамм). *Candida* spp. – 3 % (3 штамма).

За период с 2014 по 2024 г. мы наблюдаем изменения в микрофлоре, а именно: количество стафилококков по сравнению с 2014 г. статистически значимо уменьшилось на 12,5 % ($p = 0,03$). При этом доля *S. aureus* осталась стабильной ($p > 0,05$), наблюдается достоверное снижение частоты идентификации КОС ($p = 0,04$) в 2024 г.

Количество стрептококков в 2024 г. составило 21,5 %, что на 13,2 % больше количества в 2014 г., что было статистически значимо ($p = 0,004$).

Количество энтеробактерий с 2014 г. увеличилось на 4,5 % ($p > 0,05$). Однако в 2024 г. не были идентифицированы *E. coli*, но обнаружены *P. mirabilis*, которые не были выявлены в 2014 г., увеличилось количество *K. pneumoniae*.

Уровень НГОП с 2014 г. понизился на 3,2 % ($p > 0,05$). Но при этом в 2024 г. наблюдалось увеличение количества *Actinobacter* spp. Количество *P. aeruginosa* уменьшилось на 4,1 %, $p = 0,04$ (рис. 2).

Проведенный сравнительный анализ микробиологических данных за 2014 и 2024 гг. свидетельствует о значительной трансформации структуры возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области.

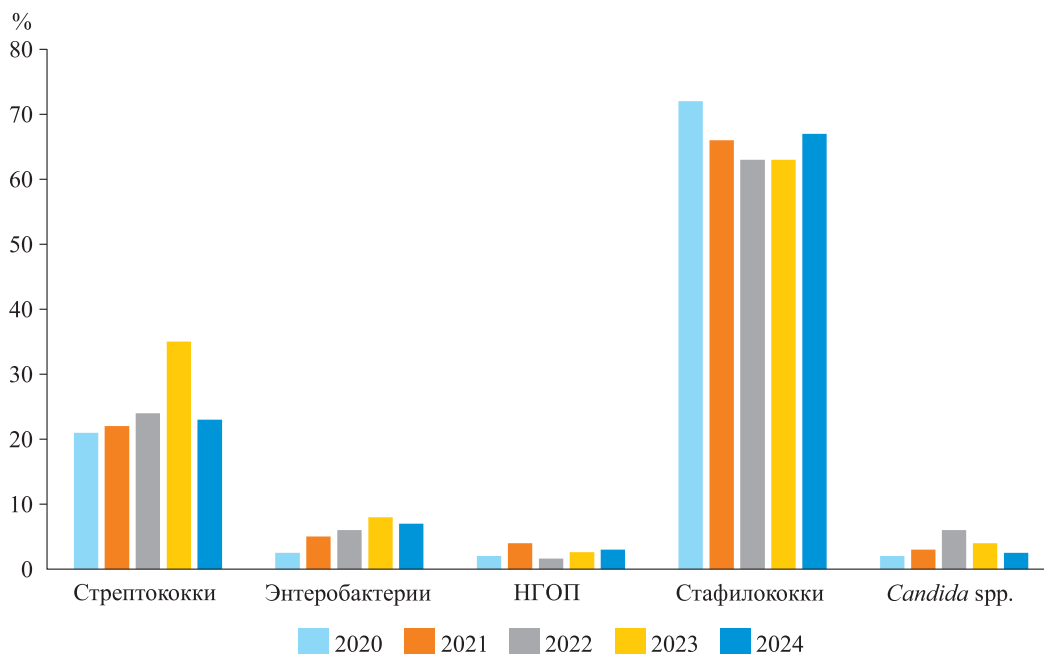


Рис. 1. Количество выделенных изолятов возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области за 2020–2024 гг.

Fig. 1. Number of isolated pathogen strains causing maxillofacial infections during 2020–2024

тельных заболеваний челюстно-лицевой области у пациентов, проходивших лечение в отделении стоматологического гнойного учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница».

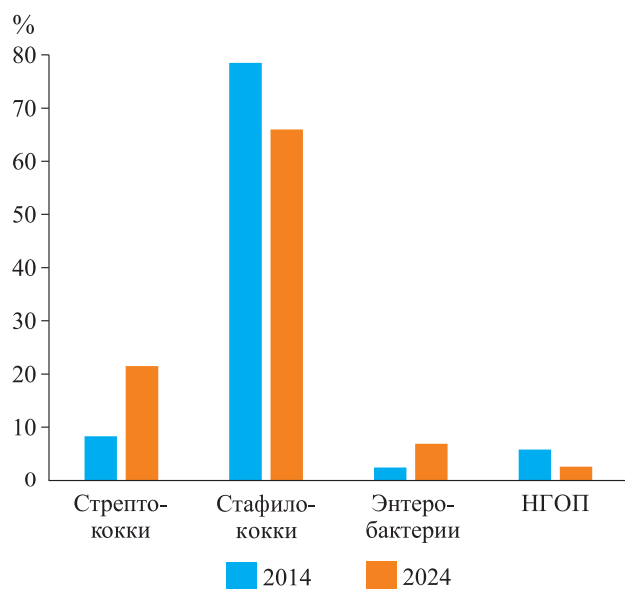


Рис. 2. Количество выделенных изолятов возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области за 2014 и 2024 гг.

Fig. 2. Number of isolated pathogen strains causing maxillofacial infections in 2014 and 2024

Наиболее заметным и статистически достоверным изменением стало снижение общей доли стафилококков, с 78,3 % в 2014 г. до 66,1 % в 2024 г. ($p = 0,03$). Особенно выраженное снижение отмечено среди коагулазонегативных стафилококков (КОС): *S. epidermidis* – с 63,5 % до 50,8 % ($p = 0,04$). Доля *S. aureus* осталась неизменной – 15 % в обеих временных точках, что указывает на его стабильную эпидемиологическую значимость как одного из основных патогенов изучаемой патологии.

Вместе с тем значительно увеличилась частота выделения стрептококков – с 8,3 до 21,2 % ($p = 0,004$), в том числе α -гемолитических штаммов, что отражает смещение микробиологического пейзажа в сторону условно-патогенной флоры, часто ассоциированной с хроническими воспалительными очагами полости рта. Доля энтеробактерий, хотя и не изменилась достоверно (2,5 % против 6,8 %; $p > 0,05$), демонстрирует тенденцию к росту, особенно за счет карбапенем-резистентных *K. pneumoniae*, что требует внимания с точки зрения потенциальной антибиотикорезистентности.

На фоне снижения общей частоты выявления неферментирующих грамотрицательных палочек (НГОП), особенно *P. aeruginosa* (с 5 до 0,9 %; $p = 0,04$), следует отметить возможное улучшение эффективности антимикробной профилактики.

Выделение *Candida* spp. в 2024 г. (2,5 %), при их полном отсутствии в 2014 г., может отражать увеличение доли пациентов с иммуносупрессией, а также последствия широкого и/или продолжительного применения антибиотиков широкого спектра действия. Хотя статистическая значимость данного изменения не достигнута ($p > 0,05$), оно представляет собой клинически значимую тенденцию.

Заключение

Анализ микробиологических исследований за период 2020–2024 гг. показал, что доля выявленных возбудителей в общем объеме исследований варьировала от 48 до 64 %. Среди патогенов преобладали стафилококки, составлявшие более 60 % выявленных штаммов, с заметным снижением частоты *S. aureus* в 2023 г. по сравнению с 2021 г. ($p = 0,03$). Коагулазонегативные стафилококки (КОС) демонстрировали статистически значимый рост в 2023 г. по сравнению с 2021 г. ($p = 0,01$).

Доля стрептококков оставалась относительно стабильной на протяжении пяти лет ($p > 0,05$), при этом основную часть составляли α -гемолитические штаммы. β -Гемолитические стрептококки и энтерококки выявлялись редко и без значимых изменений, хотя в 2024 г. отмечено увеличение доли энтерококков, что требует дальнейшего наблюдения.

Частота выявления *Candida* spp., неферментирующих грамотрицательных палочек и энтеробактерий оставалась стабильной, без достоверных колебаний ($p > 0,05$). Вместе с тем наблюдается тенденция к увеличению доли энтеробактерий, особенно *K. pneumoniae* в 2023–2024 гг., и к появлению резистентности к карбапенемам, что имеет клиническое и эпидемиологическое значение и нуждается в дальнейшем мониторинге.

Выявлено, что возбудители одонтогенной инфекции в той или иной степени способны формировать микробные биопленки. Наибольшей способностью образовывать биопленку обладает *P. aeruginosa*, наименьшей – *S. epidermidis*. Установлена сильная зависимость резистентности к антибиотикам от толщины биопленки.

Сравнение микробиологических данных за 2014 и 2024 гг. выявил значительные изменения в структуре возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Отмечено снижение доли стафилококков, преимущественно КОС, и рост количества стрептококков и условно-патогенной флоры. Появление *Candida* spp. и тенденция к увеличению энтеробактерий, особенно за счет *K. pneumoniae*

резистентной к карбапенемам до уровня 28,87 %, требуют дополнительного внимания при выборе терапии.

Таким образом, данные свидетельствуют о сохранении преобладания стафилококков в структуре возбудителей и процентном росте MRSA более чем в 2 раза, при одновременном росте коагулазонегативных стафилококков и условно-патогенных микробов, таких как энтеробактерии. Полученные результаты подчеркивают необходимость регулярного микробиологического контроля и адаптации антимикробной терапии с учетом динамики микробиологического профиля и резистентности к антибиотикам клинически важных штаммов.

Список литературы / References

1. Smeets R., Al-Maawi S., Heiland M., Nickenig H.J., Zöller J.E., Kreppel M., Möhlhenrich S.C., Kämmerer P.W., Choukroun J. The microbiome of odontogenic abscesses: a contemporary study using next-generation sequencing. *Biology*. 2021;10(9):916. doi:10.3390/biology10090916
2. Müller F., Hänsel M., Medvedev S.E., Potemkin G.R., Sokolova E.A., Rybalkina O.V., Ivanov A.V. Microbiology and management of odontogenic infections. *Front. Microbiol.* 2021;12:676108. doi:10.3389/fmicb.2021.676108
3. Zhang Y., Lu X., Liu D., Wang H., Li J., Zhou Y., Chen Q. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in patients with maxillofacial infections. *BMC Oral Health*. 2025;25:582. doi:10.1186/s12903-025-03824-9
4. Al-Ani A., Al-Hayder S.A., Mahdi A.Y. Bacterial profile and antibiotic resistance in odontogenic maxillofacial infections: a cross-sectional study. *J. Med. Life*. 2022;15(9):1164–1171.
5. Carrera E.T., Dias de Oliveira B.H., Marçal Vieira V., Junqueira J.C., Jorge A.O.C. Biofilms and their role in oral infections. *Laser Phys*. 2016;26(12):123001.
6. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. URL: <https://www.who.int/ru/newsroom/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (дата обращения: 18.05.2025).
7. Wilson M., Preshaw P.M., Taylor J.J., Jakubovics N.S. Oral microbiology. *Wikipedia*. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Oral_microbiology (дата обращения: 18.05.2025).
8. Ho C.-S., Lee J.-S., Chen H., Chang C.-M., Huang C.-C. Advances in diagnostic microbiology of oral infections. *arXiv preprint*. 2019;arXiv:1901.07666.
9. Singh P., Xu Y., Lee Y. Antimicrobial resistance patterns of pathogens in odontogenic infections. *Front. Microbiol.* 2021;12:676108. doi:10.3389/fmicb.2021.676108

10. Gholami L., Bahador A., Yaghoobi S., Esmaeili D., Gholami Z., Motamedifar M. Antibiotic resistance among *Enterococcus* spp. isolated from oral infections. *Front. Microbiol.* 2023;14:1123456. doi:10.3389/fmicb.2023.1123456
11. Jao Y., Cheng C.-Y., Tseng Y.-C. Bacterial pathogens in maxillofacial abscesses: a 10-year retrospective study. *J. Dent. Sci.* 2023;18(1):45–52. doi:10.1016/j.jds.2022.10.015
12. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Kattula D., Burkert F.R. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18(3):318–327. doi:10.1016/S1473-3099(18)30075-1
13. Khorsandi D., Hashemi S.H., Almasi A. The effect of diabetes on treatment outcomes in maxillofacial infections. *arXiv preprint.* 2021;arXiv:2103.15455.
14. Emerenini B.C., George O.O., Ekpo M.D. Influence of comorbidities on maxillofacial infection outcomes. *arXiv preprint.* 2025;arXiv:2502.18507.
15. Desvarieux M., Demmer R.T., Rundek T., Boden-Albala B., Jacobs D.R., Sacco R.L., Papananou P.N. Periodontal microbiota and systemic inflammation: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *J. Hypertens.* 2010;28(7):1413–1421. doi:10.1097/HJH.0b013e328338a600
16. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., Paster B.J., Tanner A.C.R., Yu W.-H., Wade W.G. The human oral microbiome. *J. Bacteriol.* 2010;192(19):5002–5017. doi:10.1128/JB.00542-10
17. Han Y.W., Wang X. Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J. Dent. Res.* 2013;92(6):485–491. doi:10.1177/0022034513487559
18. El Kholly K., Genco R.J., Van Dyke T.E. Oral infections and cardiovascular disease. *J. Periodontol. Res.* 2015;50(1):1–10. doi:10.1111/jre.12235.
19. Koren O., Spor A., Felin J., Fåk F., Stombaugh J., Tremaroli V., Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108(Suppl. 1):4592–4598. doi:10.1073/pnas.1011383107
20. Scannapieco F.A. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J. Periodontol.* 2013;84(9 Suppl.):S114–S119. doi:10.1902/jop.2013.134002
21. Stepanovic S., Vukovic D., Dakic I., Savic B., Svabic-Vlahovic M. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. *APMIS.* 2007;115(8):891–899. doi:10.1111/j.1600-0463.2007.apm_630.x

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
Погоцкий Алексей Константинович, ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: pogot@mail.ru
Никитин Даниил Дмитриевич, ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: ejkoroch@gmail.com
Титов Владислав Романович, ORCID: 0009-0004-7131-4338, e-mail: vladtitov27@gmail.com
Матусевич Евгений Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0009-0005-6462-3455, e-mail: burat@km.ru
Пинчук Алина Николаевна, ORCID: 0009-0005-7158-698X, e-mail: alin.nik@mail.ru
Гапонько Наталья Викторовна, ORCID: 0009-0003-9777-8002, e-mail: natalya.gaponko0999@mail.ru
Нестеренок Анастасия Ивановна, ORCID: 0009-0009-3176-1527, e-mail: nesterenokanastasia554@gmail.com

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
Aleksey K. Pagotskiy, ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: pogot@mail.ru
Daniil D. Nikitin, ORCID: 0000-0002-0121-1139, e-mail: ejkoroch@gmail.com
Vladislav R. Titov, ORCID: 0009-0004-7131-4338, e-mail: vladtitov27@gmail.com
Yevgeny A. Matusevich, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0005-6462-3455, e-mail: burat@km.ru
Alina N. Pinchuk, ORCID: 0009-0005-7158-698X, e-mail: alin.nik@mail.ru
Natalia V. Gapon'ko, ORCID: 0009-0003-9777-8002, e-mail: natalya.gaponko0999@mail.ru
Anastasia I. Nesterenok, ORCID: 0009-0009-3176-1527, e-mail: nesterenokanastasia554@gmail.com

Поступила в редакцию 25.06.2025
После доработки 10.11.2025
Принята к публикации 17.11.2025

Received 25.06.2025
Revision received 10.11.2025
Accepted 17.11.2025

Возможности метаболомного анализа для поиска новых предикторов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца

С.В. Кузин^{1,2}, Н.Г. Ложкина^{1,3,4}, М.А. Сотникова^{4,5,7}, Н.В. Басов^{4,5}, А.Д. Рогачев^{4,5},
Е.В. Гайслер⁴, Ю.С. Сотникова^{4,5,6}, Ю.В. Патрушев^{4,6}, А.Г. Покровский⁴

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Городская клиническая больница № 34

630054, г. Новосибирск, ул. Титова, 18

³ Городская клиническая больница № 1

630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

⁴ Новосибирский государственный университет

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

⁵ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

⁶ ФИЦ Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 5

⁷ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630060, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

Резюме

Несмотря на продолжающиеся усилия, ограниченное понимание фундаментальных причин фибрилляции предсердий (ФП) по-прежнему затрудняет прогресс в ее диагностике и лечении. Патогенетические процессы, определяющие развитие ФП, тесно связаны с клеточным метаболизмом, в связи с этим метаболомика представляет собой перспективное направление для поиска новых биомаркеров, изучения метаболических механизмов ФП и определения потенциальных терапевтических мишеней. **Материал и методы.** В открытое кросс-секционное ретроспективное нерандомизированное выполненное методом параллельных групп исследование включены данные 34 пациентов женского и мужского пола с диагнозом ИБС. Пациенты были распределены на две группы: первая группа состояла из больных ИБС, имеющих ФП ($n = 17$), вторая – из пациентов с ИБС без ФП ($n = 17$). Анализ метаболомного профиля проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией на масс-спектрометре с тройным квадруполом. **Результаты и их обсуждение.** В общей сложности выявлено 56 метаболитов, по содержанию которых в плазме крови группы пациентов с ФП и без ФП статистически значимо различались. **Заключение.** Представленные данные указывают на участие ряда метаболитов в энергетическом, аминокислотном и липидном обмене, а также в механизмах воспаления и фиброза. Эти соединения играют значимую роль в патогенезе ФП и могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры для диагностики и мониторинга протекания заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, метаболомика, прогностические исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией проведен при поддержке государственного задания № FSUS-2025-0012. Авторы также выражают благодарность государственному заданию № 075-00365-25-00 Новосибирского института органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН за предоставленные ресурсы. Подготовка монолитных колонок для ВЭЖХ выполнена при поддержке государственного задания № FWUR-2024-0032 ИК СО РАН.

Автор для переписки. Кузин С.В., e-mail: kuzinsv9753@mail.ru

Для цитирования. Кузин С.В., Ложкина Н.Г., Сотникова М.А., Басов Н.В., Рогачев А.Д., Гайслер Е.В., Сотникова Ю.С., Патрушев Ю.В., Покровский А.Г. Возможности метаболомного анализа для поиска новых предикторов фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):97–106. doi: 10.18699/SSMJ202602011

Potential of metabolomic analysis for searching for new predictors of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease

S.V. Kuzin^{1,2}, N.G. Lozhkina^{1,3,4}, M.A. Sotnikova^{4,5,7}, N.V. Basov^{4,5}, A.D. Rogachev^{4,5}, E.V. Gaisler⁴, Yu.S. Sotnikova^{4,5,6}, Yu.V. Patrushev^{4,6}, A.G. Pokrovsky⁴

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² City Clinical Hospital No. 34
630054, Novosibirsk, Titova st., 18

³ City Clinical Hospital No. 1
630047, Novosibirsk, Zalesskogo st., 6

⁴ Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

⁵ Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva ave., 9

⁶ Federal Research Center G.K. Boreskov Institute of Catalysis of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentyeva ave., 5

⁷ 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

Despite ongoing efforts, limited understanding of the fundamental causes of atrial fibrillation (AF) continues to hinder progress in its diagnosis and treatment. Pathogenetic processes that determine the development of AF are closely related to cellular metabolism, in this regard, metabolomics is a promising direction for the search for new biomarkers, studying the metabolic mechanisms of AF, and identifying potential therapeutic targets. **Material and methods.** The open, cross-sectional, retrospective, non-randomized parallel group study included data from 34 female and male patients diagnosed with coronary artery disease (CAD). The patients were divided into two groups: the first group consisted of patients with CAD and AF ($n = 17$), the second – of patients with CAD without AF ($n = 17$). Metabolomic profiling was performed by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection on a triple quadrupole mass spectrometer. **Results and discussion.** In total, 56 metabolites were identified, the content of which in the blood plasma of the groups of patients with and without AF differed statistically significantly. **Conclusions.** The presented data indicate the involvement of a number of metabolites in energy, amino acid and lipid metabolism, as well as in the mechanisms of inflammation and fibrosis. These compounds play a significant role in the pathogenesis of AF and can be considered as potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of the disease.

Key words: coronary artery disease, atrial fibrillation, metabolomics, prognostic studies.

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

Financing. The high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection analysis was supported by state assignment No. FSUS-2025-0012. The authors also express their gratitude to state assignment No. 075-00365-25-00 of the Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after N.N. Vorozhtsov of the Siberian branch of the Russian Academy of science for the provided resources. The preparation of monolithic columns for HPLC was supported by state assignment No. FWUR-2024-0032 of the Institute of Organic Chemistry SB RAS.

Correspondence author. Kuzin S.V., e-mail: kuzinsv9753@mail.ru

Citation. Kuzin S.V., Lozhkina N.G., Sotnikova M.A., Basov N.V., Rogachev A.D., Gaisler E.V., Sotnikova Yu.S., Patrushev Yu.V., Pokrovsky A.G. Potential of metabolomic analysis for searching for new predictors of atrial fibrillation

in patients with coronary artery disease. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):97–106. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ202602011

Введение

Несмотря на многолетние усилия, ограниченное понимание молекулярных основ фибрилляции предсердий (ФП) препятствует прогрессу в ее диагностике и лечении. ФП является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма: в 2017 г. ее глобальная распространенность достигла 37,6 млн человек и продолжает расти. Учитывая возраст как основной фактор риска, ФП приобрела характер эпидемии среди стареющего населения [1, 2]. Это заболевание существенно снижает качество жизни, резко увеличивает риск инсульта, сердечной недостаточности и летального исхода. Для совершенствования методов диагностики и лечения ФП необходим глубокий анализ молекулярных механизмов, лежащих в ее основе. Среди вовлеченных в патогенез ФП молекулярных процессов выделяют нарушения протеостаза, повреждение ДНК, нарушения кальциевого обмена, воспалительного ответа и митохондриальную дисфункцию. Эти механизмы существенно влияют на метаболитический профиль крови, в связи с чем метаболомика представляет собой перспективное направление для поиска новых биомаркеров, изучения патогенетических механизмов ФП и выявления потенциальных терапевтических мишеней. За последние два десятилетия метаболомика зарекомендовала себя как эффективный инструмент в кардиологических исследованиях, позволяющий детально изучать метаболитические изменения, сопровождающие заболевания сердца.

Метаболомика – это область исследований, занимающаяся высокопроизводительной идентификацией, количественной оценкой и биоинформатическим анализом метаболома, т. е. совокупности малых органических молекул (молекулярная масса < 1500 Да), участвующих в обменных процессах клеток, тканей и биологических жидкостей. В отличие от других омиксных технологий, данный подход позволяет оценить функциональное состояние биологических систем, отражающее их метаболитический фенотип [3]. Целью настоящей работы является выявление ассоциированных с ФП изменений в метаболитическом профиле пациентов с ИБС с применением таргетированного скрининга методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией.

Материал и методы

В открытое поперечное нерандомизированное выполненное методом параллельных групп исследование включены 34 женщины и мужчин с диагнозом ИБС, проходивших лечение в ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 34 и № 1 г. Новосибирска за период 2022–2024 гг., в условиях рутинной клинической практики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (протокол № 15 от 6 июня 2023 г.).

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет, поступившие в клинику с диагнозом ИБС, подтвержденным всесторонним предшествующим обследованием – типичной клинической картиной, изменениями на ЭКГ, неинвазивными (стресс-эхокардиография, перфузионная сцинтиграфия миокарда) и инвазивными (селективная коронарная ангиография) инструментальными и лабораторными (реакция кардиоспецифических ферментов) исследованиями; подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: отсутствие подписанного добровольного информированного согласия; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации (тяжелая активно-протекающая аутоиммунная патология, цирроз печени классов В и С по Чайлду – Пью, тяжелое нарушение функции почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин, нахождение на программном гемодиализе); исходно диагностированное психиатрическое расстройство; наличие активно протекающих злокачественных новообразований любой локализации.

Выполнены стандартный клинический респрос с определением жалоб, сбором анамнеза болезни и жизни пациентов; стандартный клинический осмотр с использованием методов пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления; сбор антропометрических показателей пациентов (рост, вес, окружность талии, окружность бедер); общеклинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, коагулограмма; ЭКГ, УЗИ сердца, ультразвуковое доплеровское исследование брахиоцефальных артерий. Больные были распределены на две группы: с наличием ($n = 17$) и отсутствием ($n = 17$) ФП.

У всех пациентов при поступлении были собраны образцы плазмы крови. Кровь отбирали в вакутейнеры с ЭДТА калия, после чего центрифугировали при 4000 g и 4 °C в течение 10 мин. Полученную плазму замораживали при –70 °C до проведения пробоподготовки и анализа. Пробоподготовка образцов проходила в соответствии с протоколом, описанным в работе [5]. Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрической детекцией проводили по методике, описанной в работе [6]. Монолитный материал колонки синтезировали согласно [7]: сополимеризацию выполняли в стеклянной трубке с внутренним диаметром 2 мм, используя смесь мономеров стирол/дивинилбензол/1-винил-1,2,4-триазол в объемном соотношении 10:50:40 соответственно. Управление устройством и сбор информации осуществляли с помощью программного обеспечения Analyst 1.6.3 (AB SCIEX, США). Переходы ионов-предшественников и фрагментных ионов, названия метаболитов, время фрагментации и соответствующие энергии столкновений адаптированы из работы [5, 8].

Хроматограммы обрабатывали с помощью программы Skyline v23.1 (<https://skyline.gs.washington.edu>). Для дальнейшего анализа использовали площади пиков, соответствующие содержанию метаболитов в образце. На предварительном этапе статистического анализа данные оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей

(Me [Q1; Q3]), для оценки различий использовали соответственно t-критерий Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (%), для оценки различий применяли точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Далее, на втором этапе обработки данных, с целью дополнительного отсева возможных ложноположительных и ложноотрицательных результатов применяли модификацию косинусной меры с построением эмпирических распределений значений p , отдельно для преимущественно гидрофобных и преимущественно гидрофильных метаболитов (согласно пакетам обработки данных HILIC и RP в программе Skyline). Данные эмпирические распределения обозначали как Phi и рассчитывали по формуле: $Phi = \frac{\sum(Contr * Fibr)}{\sqrt{(\sum Contr^2) * (\sum Fibr^2)}}$, где Contr и Fibr – пациенты с отсутствием и наличием ФП соответственно; чем больше Phi, тем менее различаются распределения. Для определения отличий для пакета HILIC выбрано значение Phi = 0,574, для пакета и RP Phi = 0,609.

Результаты

Распределение всех проанализированных клинико-анамнестических показателей в группах было одинаковым, за исключением более низкой фракции выброса левого желудочка, что указывало на нарушение сердечной функции (табл. 1).

Между группами выявлены различия по 59 метаболитам, содержание которых было изменено у пациентов с ФП. Эти метаболиты относятся к различным химическим классам и участвуют

Таблица 1. Некоторые клинические характеристики пациентов из подгрупп исследования

Table 1. Some clinical characteristics of patients from the study subgroups

Показатель	Пациенты с отсутствием ФП	Пациенты с наличием ФП	p
Количество женщин, %	58,8	64,7	0,80
Возраст, лет	69,4 ± 9,2	72,3 ± 8,4	0,22
Индекс массы тела, кг/м ²	26,9±4,8	27,4±4,3	0,68
Фракция выброса левого желудочка, %	58,9 ±3,3	46,4±8,1	0,043
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,8±1,4	5,0±1,4	0,83
Содержание липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	2±1,1	1,1±0,3	0,65
Содержание липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3±1,3	3±1	0,37
Артериальная гипертензия, %	94,1	100	1,00
Сахарный диабет, %	36,4	40,2	0,75

Таблица 2. Метаболиты с повышенным содержанием у пациентов с ИБС и ФП по сравнению с больными ИБС без ФП**Table 2.** Metabolites with elevated levels in patients with CAD and AF in comparison to the patients with CAD and without AF

Метаболит	Пациенты с отсутствием ФП	Пациенты с наличием ФП
Метионинсульфоксид	9,00 [5; 13]	26,00 [22; 30]
Эйкозапентаеновая кислота	10,35 [6,00; 15,00]	24,65 [21,00; 30,00]
Пироглутаминовая кислота	11,06 [5,00; 15,00]	23,94 [19,00; 30,00]
Никотинамидмононуклеотид	11,82 [5,00; 18,00]	23,18 [16,00; 30,00]
5-Метилтиоаденозин	12,65 [5,00; 22,00]	22,35 [17,00; 29,00]
Цитидиндифосфат	14,76 [7,00; 19,00]	20,24 [15,00; 25,00]
Лизофосфатидилхолин (22:0)	9,00 [5,00; 13,00]	26,00 [22,00; 30,00]
Фосфатидилинозитол (16:0/16:0)	9,18 [5,00; 13,00]	25,82 [22,00; 30,00]
Лизофосфатидилхолин (24:1)	9,29 [5,00; 13,00]	25,71 [22,00; 30,00]
Фосфатидилхолин (18:1/22:6)	9,65 [5,00; 14,00]	25,35 [22,00; 30,00]
Витамин К	9,18 [5,00; 13,00]	25,82 [22,00; 30,00]
Холестерин	9,24 [5,00; 13,00]	25,76 [22,00; 30,00]
7-Дегидрохолестерин	9,53 [5,00; 13,00]	25,47 [21,00; 30,00]
Десмоesterol	10,88 [6,00; 16,00]	24,12 [22,00; 30,00]
Цианокобаламин (витамин В ₁₂)	11,29 [5,00; 16,00]	23,71 [20,00; 29,00]
Кортикостерон	11,88 [6,00; 16,00]	23,12 [19,00; 29,00]
Зимостерол	13,24 [6,00; 19,00]	21,76 [11,00; 30,00]
Кардиолипин (18:2/18:1/18:1/20:4)	10,00 [5,00; 15,00]	25,00 [21,00; 30,00]
Кардиолипин (18:2/18:2/18:2/20:4)	14,06 [7,00; 17,00]	20,94 [15,00; 24,00]
Фосфатидилглицерин (16:0/16:0)	13,94 [9,00; 17,00]	21,06 [18,00; 30,00]

Примечание. Результаты представлены в виде безразмерных величин при расчете ранговым методом.

в ключевых биохимических процессах, включая энергетический метаболизм, обмен пуринов, липидов и аминокислот, пути воспаления, окислительного стресса и фиброза. Детализированные данные о типах различий в содержании и характеристике различавшихся метаболитов приведены в табл. 2 и 3.

Обсуждение

Разнообразие метаболитов, отличающихся по содержанию, в двух группах достаточно широкое. Большинство принадлежит к различным группам химических веществ, участвующих в многообразных биохимических путях, а многие из них связаны с ключевыми процессами, определяющими нормальную физиологию и патологические состояния.

Энергетический метаболизм

Эффективное взаимодействие митохондриальных и цитозольных процессов, обеспечивающих как потребление, так и ресинтез АТФ, критически важно для поддержания энергетического гомеостаза и нормальной электрической активности предсердий. С возрастом предсердный мио-

кард демонстрирует снижение энергетической эффективности, что может способствовать повышенной склонности к развитию ФП. В стареющем предсердном миокарде снижается скорость оборота АТФ, что сопровождается угнетением экспрессии генов, участвующих в метаболизме АТФ и глицерол-3-фосфата [9]. В настоящем исследовании мы выяснили, что содержание основных компонентов метаболических путей обеспечения энергетического обмена (в частности гликолиза и клеточного дыхания), а именно АТФ, глицерол-3-фосфата, пирувата и аденилосукцината, у больных ФП снижено. Основой изучения энергетического метаболизма при ФП ранее являлись животные модели. В исследовании [10] индукция ФП у овец приводила к увеличению содержания метаболитов гликолиза и глюконеогенеза (1,3-бисфосфоглицериновой кислоты, 2-фосфоглицериновой кислоты, пирувата и лактата) в плазме крови по сравнению с ложнопериоперированными овцами. Это показывает сложность прямой трансляции результатов исследований на животных по отношению к людям даже в таких эволюционно-консервативных метаболических путях, как обеспечение организма энергией.

Таблица 3. Метаболиты с пониженным содержанием у пациентов с ИБС и ФП по сравнению с больными ИБС без ФП**Table 3.** Metabolites with lowered levels in patients with CAD and AF in comparison to the patients with CAD and without AF

Метаболит	Пациенты с отсутствием ФП	Пациенты с наличием ФП
дГДФ	26,00 [22,00; 30,00]	9,00 [5,00; 13,00]
АДФ	25,94 [22,00; 30,00]	9,06 [5,00; 13,00]
АМФ	25,71 [22,00; 30,00]	9,29 [5,00; 13,00]
Никотинамид	25,88 [22,00; 30,00]	9,12 [5,00; 13,00]
Таурин	25,59 [22,00; 30,00]	9,41 [5,00; 14,00]
АТФ	25,47 [22,00; 30,00]	9,52 [5,00; 14,00]
Глицерофосфохолин	25,29 [22,00; 30,00]	9,71 [5,00; 14,00]
Сфингозин-1-фосфат	25,47 [22,00; 33,00]	9,53 [4,00; 14,00]
Гипотаурин	24,59 [19,00; 30,00]	10,41 [5,00; 14,00]
Пировиноградная кислота	24,59 [21,00; 30,00]	10,41 [6,00; 14,00]
Глицерол-3-фосфат	24,53 [21,00; 30,00]	10,47 [6,00; 14,00]
Аденилянтарная кислота	24,29 [20,00; 30,00]	10,71 [5,00; 15,00]
Цитидинтрифосфат	23,71 [18,00; 30,00]	11,29 [6,00; 16,00]
Цитруллин	20,71 [10,00; 29,00]	14,29 [9,00; 20,00]
Гипоксантин	22,59 [18,00; 28,00]	12,41 [6,00; 15,00]
Аконитовая кислота	23,12 [18,00; 30,00]	11,88 [6,00; 16,00]
1-Метилникотинамид	22,24 [17,00; 28,00]	12,76 [6,00; 19,00]
Серотонин	22,47 [18,00; 28,00]	12,53 [5,00; 17,00]
Инозиндифосфат	21,76 [16,00; 27,00]	13,24 [6,00; 18,00]
Фосфатидилсерин (18:0/20:4)	25,71 [22,00; 30,00]	9,24 [5,00; 13,00]
Фосфатидилсерин (18:0/18:1)	25,71 [22,00; 30,00]	9,29 [5,00; 14,00]
Сфингомиелин (d18:1/24:2 ОН)	25,59 [22,00; 30,00]	9,41 [5,00; 14,00]
Сфингомиелин (d18:1/22:1)	22,18 [17,00; 30,00]	12,82 [6,00; 20,00]
Сфингомиелин (d18:1/18:1)	21,88 [18,00; 28,00]	13,12 [7,00; 17,00]
Сфингомиелин (d18:1/24:2)	22,06 [15,00; 28,00]	12,94 [5,00; 19,00]
Сфингомиелин (d18:1/26:0 ОН)	22,59 [17,00; 30,00]	12,41 [6,00; 18,00]
Фосфатидилинозитол (38:5)	25,47 [22,00; 30,00]	9,53 [5,00; 14,00]
Фосфатидилинозитол (38:4)	25,12 [21,00; 30,00]	9,88 [5,00; 13,00]
Фосфатидилинозитол (38:3)	22,53 [16,00; 29,00]	12,47 [5,00; 18,00]
α -Токоферол	25,24 [22,00; 30,00]	9,76 [6,00; 14,00]
Деоксиаденозиндифосфат	23,71 [20,00; 30,00]	11,29 [6,00; 16,00]
Плазмалоген (20:4/p18:0)	23,88 [21,00; 30,00]	11,12 [5,00; 16,00]
Плазмалоген (p18:0/22:6)	23,00 [18,00; 28,00]	12,00 [6,00; 15,00]
Фосфатидилэтанолламин (20:4/18:1)	24,29 [19,00; 30,00]	10,71 [5,00; 15,00]
Фосфатидилэтанолламин (36:4)	22,94 [17,00; 29,00]	12,06 [5,00; 18,00]
Глицерофосфохолин	25,29 [22,00; 30,00]	9,71 [5,00; 14,00]
Бис(моноацилглицеро)фосфат (16:0/16:0)	22,76 [15,00; 30,00]	12,24 [5,00; 18,00]
Лизофосфатидилхолин (18:0)	23,71 [19,00; 30,00]	11,29 [5,00; 16,00]
Лизофосфатидилхолин (16:0)	23,18 [19,00; 30,00]	11,82 [6,00; 16,00]

Пути воспаления, окислительного стресса и фиброза

Фиброз предсердий рассматривается как один из ключевых механизмов, лежащих в основе развития и хронизации ФП. Все больше исследований сосредоточено на роли серосодержащих соединений в развитии предсердного фиброза.

Таурин и сероводород демонстрируют антифибротические свойства за счет противовоспалительного действия и регуляции ионных каналов. При метаболомном исследовании образцов ткани предсердий у больных ФП, полученных при проведении операций на сердце, обнаружено повышение уровня таурина и снижение содержания

гипоксантина [11]. Сульфоксид метионина накапливается в тканях с возрастом, и, согласно отдельным исследованиям, его уровень в миокарде может ассоциироваться с окислительным стрессом. Предполагается, что это связано с избыточной продукцией активных форм кислорода вследствие дерегуляции иммунного ответа [12].

В подтверждение предшествующих исследований мы обнаружили, что уровень основных серосодержащих соединений, участвующих как в поддержании и противодействии окислительному стрессу, так и в развитии фиброза, у пациентов с ФП изменен. При этом содержание сульфоксида метионина и 5-метил-тиоаденозина было повышенным, а таурина, гипотаурина и цитруллина – сниженным. Данный факт свидетельствует о сложном взаимодействии метаболизма на клеточном уровне и не всегда присутствующем соответствии между тканевыми и плазменными показателями.

Пурины

У пациентов с ФП ранее отмечалось нарушение обмена пуриновых нуклеотидов, что коррелировало с тяжестью заболевания. Мочевая кислота – конечный продукт катаболизма пуриновых оснований, и нарушения этого пути рассматриваются как один из факторов, вовлеченных в развитие и прогрессирование ФП. Кроме того, аденозин – промежуточный метаболит пуринового обмена – может участвовать в патогенезе заболевания за счет влияния на электрофизиологические свойства миокарда [13]. В нашем исследовании содержание продуктов аденозинового обмена в сыворотке крови больных ФП было сниженным, что согласуется с предшествующими данными [11].

Метаболизм сложных липидов

Большинство кандидатов в предиктивные биомаркеры ФП, по данным предшествующих исследований [14], состояли из ацилкарнитинов – метаболитов, принадлежащих к жирным кислотам со средней и длинной цепью. Однако в нашей работе статистически значимых различий в содержании ацилкарнитинов не выявлено, а более информативными можно считать сложные продукты липидного обмена с включением нелипидных компонентов. Так, согласно [15], основным показателем служит уменьшение содержания в плазме крови пациентов с ФП лизофосфатидилхолина 20:3/0:0. В нашем исследовании изменение концентрации лизофосфатидилхолинов выражалось в следующем: содержание лизофосфатидилхолина (22:0) и лизофосфатидилхолина (24:1) при ФП повышено, а лизофосфатидилхолина (18:0) и

лизофосфатидилхолина (16:0) – понижено. Также мы отметили снижение уровня представителей и других подклассов сложных липидов: фосфатидилсеринов – (18:0/20:4), (18:0/18:1), фосфатидилинозитолов – (38:5), (38:4), (38:3) и фосфатидилэаноламинов – (20:4/18:1) и (36:4). В противоречие предшествующим данным [15], уровни холестерина и его производных (7-дегидрохолестерина, десмостерола, кортикостерона и зимостерола) в группе пациентов с ФП повышены. Данное наблюдение, по нашему мнению, также, вероятно, связано с явлениями окислительного стресса.

Помимо исследования отдельных метаболитов, ранее проводилась оценка различных метаболических путей при ФП, их изменений и нарушений в них [15]. По этим данным было определено, что метаболизм сфинголипидов и биосинтез ненасыщенных жирных кислот у пациентов с ФП значительно изменены. Сфинголипиды, такие как церамиды, церамид-1-фосфат и сфингозин-1-фосфат, могут участвовать в регуляции сердечного фиброза за счет различных механизмов [16]. Несколько церамидов и сфингомиелинов были связаны с риском ФП среди 4206 участников исследования здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study) [17]. Таким образом, церамиды, по крайней мере, некоторые из них, действуют как кардиотоксины, которые ухудшают функцию сердца, и предполагают, что применение вмешательств для снижения их уровня может оказывать защитное действие на сердце. В то же время по данным [18] предполагается, что истощение уровней церамидов при критических состояниях способствует худшему прогнозу для выживаемости.

Сфингозин-1-фосфат, один из биологически активных сфинголипидов, участвует в регуляции процессов фиброза тканей [19]. Его концентрация в тканях и плазме крови коррелирует с уровнем профибротических факторов, включая TGF- β , PDGF и CTGF [20]. По нашим данным, содержание сфинголипидов (сфингозин-1-фосфата и его производных сфингомиелинов (d18:1/24:2OH, d18:1/22:1, d18:1/18:1, d18:1/24:2, d18:1/26:0OH)), а также плазмалогенов 20:4/p18:0 и p18:0/22:6 снижено у пациентов с ФП. Плазмалогены (особый подкласс фосфолипидов, в которых в первом положении глицеринового остатка находится длинноцепочечный спирт, связанный винил-эфирной связью) обладают антиоксидантной активностью, снижая чувствительность клеточных мембран к окислительному повреждению. Эти свойства рассматриваются как потенциально значимые в патогенезе ФП, учитывая роль в ее развитии воспаления и окислительного стресса [21].

Ограничения исследования

Методологическими недостатками работы, на наш взгляд, являются отсутствие рандомизации – акцент в исследовании смещен на пациентов многопрофильных стационаров, что может свидетельствовать о более тяжелом течении изучаемой патологии (как ИБС, так и ФП), не до конца отражающем популяционные данные; ограниченное число центров (включены данные о пациентах только двух клинических центров); кросс-секционный характер исследования – для более детального отбора возможных прогностических маркеров ФП у больных ИБС необходим более точный проспективный анализ с неоднократным лонгитюдным обследованием пациентов в течение длительного периода времени.

Заключение

Обнаруженные изменения содержания в плазме крови пациентов с ФП метаболитов, ассоциированных с энергетическим, аминокислотным и липидным обменом, а также с воспалительными и фибротическими процессами, свидетельствуют о нарушении метаболической регуляции и позволяют рассматривать эти метаболиты в качестве потенциальных биомаркеров заболевания. Для установления причинно-следственных связей и разработки метаболически ориентированных терапевтических стратегий необходимы дальнейшие исследования. Для успешной интеграции предложенных биомаркеров в клиническую практику необходимы: проведение крупных многоцентровых клинических исследований (для подтверждения клинической значимости биомаркеров и определения их оптимальной роли в диагностике и лечении ФП); валидация на множественных внешних когортах пациентов (для определения прогностической ценности отдельных биомаркеров); поиск патогенетически обоснованных терапевтических мишеней с использованием *in vivo* исследований на животных моделях (для определения горизонтов планирования влияния новых терапевтических путей на исходы и прогнозы при ФП).

Список литературы / References

- Li H., Song X., Liang Y., Bai X., Liu-Huo W.S., Tang C., Chen W., Zhao L. Global, regional, and national burden of disease study of atrial fibrillation/flutter, 1990–2019: results from a global burden of disease study, 2019. *BMC Public Health*. 2022;22(1):2–15. doi: 10.1186/s12889-022-14403-2
- Kornej J., Börschel C., Benjamin E., Schnabel R. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights. *Circ.*

Res. 2020;127(1):4–20. doi: 10.1161/CIRCRESA-NA.120.316340

- Yang Q., Wu G., Han L., Feng Y., Lin S., Lv Q., Yang J., Hu J. Taurine reverses atrial structural remodeling in Ach-CaCl₂ induced atrial fibrillation rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;975(2):831–841. doi: 10.1007/978-94-024-1079-2_65

- Johnson C., Gonzalez F. Challenges and opportunities of metabolomics. *J. Cell. Physiol.* 2012;227(8):2975–2981. doi: 10.1002/jcp.24002

- Li K., Naviaux J.C., Bright A.T., Wang L., Naviaux R.K. A robust, single-injection method for targeted, broad-spectrum plasma metabolomics. *Metabolomics*. 2017;13(10):122. doi: 10.1007/s11306-017-1264-1

- Basov N.V., Rogachev A.D., Aleshkova M.A., Gaisler E.V., Sotnikova Y.S., Patrushev Y.V., Tolstikova T.G., Yarovaya O.I., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole. *Talanta*. 2024;267:1251–1268. doi: 10.1016/j.talanta.2023.125168

- Patrushev Y.V., Sotnikova Y.S., Sidel'nikov V.N. A monolithic column with a sorbent based on 1-vinyl-1,2,4-triazole for hydrophilic HPLC. *Prot. Met. Phys. Chem. Surfaces*. 2020;56:49–53. doi: 10.1134/S2070205119060248

- Yuan M., Breitkopf S.B., Yang X., Asara J.M. A positive/negative ion-switching, targeted mass spectrometry-based metabolomics platform for bodily fluids, cells, and fresh and fixed tissue. *Nat. Protoc.* 2012;7(5):872–881. doi: 10.1038/nprot.2012.024

- Nemutlu E., Gupta A., Zhang S., Viqar M., Holmuhamedov E., Terzic A., Jahangir A., Dzeja P. Decline of phosphotransfer and substrate supply metabolic circuits hinders ATP cycling in aging myocardium. *PLoS. ONE*. 2015;10(9):e0135665. doi: 10.1371/journal.pone.0136556

- Jie Q.Q., Li G., Duan L.B., Li X.B., Yang W., Chu Y.P., Yu S.D., Liu X.Y., Wang C.Y., Liu F.F., ... Wu L. Remodeling of myocardial energy and metabolic homeostasis in a sheep model of persistent atrial fibrillation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;517(1):8–14. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.112

- Lai S., Hua X., Gao R., Zeng L., Song J., Liu J., Zhang J. Combinational biomarkers for atrial fibrillation derived from atrial appendage and plasma metabolomics Analysis. *Sci. Rep.* 2018;8(1):16930. doi: 10.1038/s41598-018-34930-6

- Ардашев А.В., Беленков Ю.Н., Матюкевич М.Ч., Снежицкий В.А. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. *Кардиология*. 2021;61(2):91–98. doi: 10.18087/cardio.2021.2.n1348

- Ardashev A.V., Belenkov Yu.N., Matyukevich M.Ch., Snezhitskiy V.A. Atrial fibrillation and mortality: prognostic factors and direction of preven-

- tion. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021;61(2):91–98. [In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2021.2.n1348
13. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J., Kielstein J.T., Lurbe E., Mancia G., Redon J., Stack A.G., Tsioufis K.P. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2020;80:1–11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006
14. Krause J., Nickel A., Madsen A., Aitken-Buck H.M., Stoter A.M.S., Schrapers J., Ojeda F., Geiger K., Kern M., Kohlhaas M., ... Zeller T. An arrhythmogenic metabolite in atrial fibrillation. *J. Transl. Med.* 2023;21(1):566. doi: 10.1186/s12967-023-04420-z
15. Emmert D.B., Vukovic V., Dordevic N., Weichenberger C.X., Losi C., D'Elia Y., Volpato C., Hernandez V.V., Gögele M., Foco L., ... De Bortoli M. Genetic and metabolic determinants of atrial fibrillation in a general population sample: the CHRIS study. *Biomolecules*. 2021;11(11):1663. doi: 10.3390/biom11111663
16. Watterson K.R., Lanning D.A., Diegelmann R.F., Spiegel S. Regulation of fibroblast functions by lysophospholipid mediators: potential roles in wound healing. *Wound Repair. Regen.* 2007;15(5):607–616. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00292.x
17. Ji R., Akashi H., Drosatos K., Liao X., Jiang H., Kennel P.J., Brunjes D.L., Castillero E., Zhang X., Deng L.Y., ... Schulze P.C. Increased de novo ceramide synthesis and accumulation in failing myocardium. *JCI Insight*. 2017;2(9):e82922. doi: 10.1172/jci.insight.82922
18. Lozhkina N.G., Gushchina O.I., Basov N.V., Gaisler E.V., Rogachev A.D., Sotnikova Y.S., Patrushev Y.V., Pokrovsky A.G. Ceramides as potential new predictors of the severity of acute coronary syndrome in conjunction with SARS-CoV-2 infection. *Acta Naturae*. 2024;16(2):53–60. doi: 10.32607/actanaturae.27400
19. Sauer B., Vogler R., von Wenckstern H., Fujii M., Anzano M.B., Glick A.B., Schäfer-Korting M., Roberts A.B., Kleuser B. Involvement of Smad signaling in sphingosine 1-phosphate-mediated biological responses of keratinocytes. *J. Biol. Chem.* 2004;279(37):38471–38479. doi:10.1074/jbc.M313557200
20. Schwalm S., Pfeilschifter J., Huwiler A. Sphingosine-1-phosphate: a Janus-faced mediator of fibrotic diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013;1831(1):239–250. doi: 10.1016/j.bbaliip.2012.07.022
21. Braverman N.E., Moser A.B. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012;1822(9):1442–1452. doi: 10.1016/j.bbadiis.2012.05.008

Сведения об авторах:

Кузин Станислав Викторович, ORCID: 0009-0006-7665-503X, e-mail: kuzinsv9753@mail.ru
Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru
Сотникова Мария Артуровна, ORCID: 0009-0004-3171-0387, e-mail: m.sotnikova1@g.nsu.ru
Басов Никита Вячеславович, ORCID: 0000-0001-6390-5796, e-mail: n.basov@g.nsu.ru
Рогачев Артем Дмитриевич, к.х.н., ORCID: 0000-0002-3338-8529, e-mail: a.rogachev@nsu.ru
Гайслер Евгений Владимирович, к.т.н., e-mail: e.gaisler@nsu.ru
Сотникова Юлия Сергеевна, к.х.н., ORCID: 0000-0002-0545-703X, e-mail: i.sotnikova@g.nsu.ru
Патрушев Юрий Валерьевич, к.х.н., ORCID: 0000-0002-2078-5488, e-mail: i.patrushev@g.nsu.ru
Покровский Андрей Георгиевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Information about the authors:

Stanislav V. Kuzin, ORCID: 0009-0006-7665-503X, e-mail: kuzinsv9753@mail.ru
Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4832-3197,
e-mail: lozhkina.n@mail.ru
Maria A. Sotnikova, ORCID: 0009-0004-3171-0387, e-mail: m.sotnikova1@g.nsu.ru
Nikita V. Basov, ORCID: 0000-0001-6390-5796, e-mail: n.basov@g.nsu.ru
Artyom D. Rogachev, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-3338-8529,
e-mail: a.rogachev@nsu.ru
Evgeniy V. Gaisler, candidate of technical sciences, e-mail: e.gaisler@nsu.ru
Yulia S. Sotnikova, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-0545-703X, e-mail: i.sotnikova@g.nsu.ru
Yuriy V. Patrushev, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0002-2078-5488, e-mail: i.patrushev@g.nsu.ru
Andrey G. Pokrovsky, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS,
e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Поступила в редакцию 30.06.2025
После доработки 09.08.2025
После повторной доработки 09.12.2025
Принята к публикации 24.01.2026

Received 30.06.2025
Revision received 09.08.2025
Second revision received 09.12.2025
Accepted 24.01.2026

Распространенность вариантов генов врожденного иммунитета rs5743708, rs3853839 и rs8177374 у пациентов, госпитализированных в 2021 году с диагнозом COVID-19

С.В. Михайлова¹, М.Ю. Москвина², Д.Е. Иванощук¹, О.П. Хрипко³, П.С. Орлов¹, Д.В. Денисова⁴, П.А. Шестерня⁵, М.И. Воевода^{1,3}

¹ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10

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

³ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

⁴ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

⁵ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Генотип хозяина является одним из ключевых факторов, определяющих вероятность заражения, тяжесть течения и исход новой коронавирусной инфекции у человека. Целью данной работы была оценка частот распространенных вариантов генов врожденного иммунитета rs5743708 (*TLR2*), rs3853839 (*TLR7*) и rs8177374 (*TIRAP*) у пациентов, госпитализированных с COVID-19. **Материал и методы.** Выполнено генотипирование с помощью ПЦР в режиме реального времени 1000 образцов ДНК пациентов, находившихся на стационарном лечении с COVID-19 в 2021 г. **Результаты и их обсуждение.** Частоты аллелей rs5743708, rs3853839 и rs8177374 у обследованных не отличались от популяционных, не выявлено их ассоциации с вероятностью перевода в палату интенсивной терапии и летальным исходом. У госпитализированных женщин обнаружена ассоциация аллеля Т rs8177374 гена *TIRAP* с сахарным диабетом 2 типа ($\chi^2 = 5,763$; $p = 0,020$), а также аллеля G rs3853839 гена *TLR7* с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью ($\chi^2 = 4,094$; $p = 0,048$ и $\chi^2 = 5,573$; $p = 0,022$ соответственно). Возможно, описанная в некоторых исследованиях ассоциация аллеля G rs3853839 с тяжестью течения COVID-19 определяется взаимодействием генотипа по этому варианту с фенотипом хронических сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: COVID-19, врожденный иммунитет, *TLR2*, *TLR7*, *TIRAP*, генетический вариант, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта FWNR-2022-0021.

Автор для переписки: Михайлова С.В., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Для цитирования. Михайлова С.В., Москвина М.Ю., Иванощук Д.Е., Хрипко О.П., Орлов П.С., Денисова Д.В., Шестерня П.А., Воевода М.И. Распространенность вариантов генов врожденного иммунитета rs5743708, rs3853839 и rs8177374 у пациентов, госпитализированных в 2021 году с диагнозом COVID-19. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):107–117. doi: 10.18699/SSMJ20260212

Prevalence of innate immunity gene variants rs5743708, rs3853839, and rs8177374 in patients hospitalized in 2021 with a diagnosis of COVID-19

S.V. Mikhailova¹, M.Yu. Moskvina², D.E. Ivanoshchuk¹, O.P. Khripko³, P.S. Orlov¹, D.V. Denisova⁴, P.A. Shesternya⁵, M.I. Voevoda^{1,3}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentieva ave., 10

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

³ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

⁴ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1

⁵ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

Abstract

The host genotype is one of the key factors determining the likelihood of infection, severity and outcome of the novel coronavirus infection in humans. The aim of this work was to assess the frequencies of common variants of the innate immunity genes rs5743708 (*TLR2*), rs3853839 (*TLR7*) and rs8177374 (*TIRAP*) in patients hospitalized with COVID-19. **Material and methods.** Real-time PCR genotyping was performed on DNA samples from 1000 patients hospitalized with moderate to severe COVID-19 in 2021. **Results and discussion.** The frequencies of the rs5743708, rs3853839 and rs8177374 alleles in the examined patients did not differ from the population ones, their association with the likelihood of transfer to the intensive care unit and death was not revealed. In hospitalized women, an association was found between the T allele of rs8177374 of the *TIRAP* gene and type 2 diabetes mellitus ($\chi^2 = 5.763$; $p = 0.020$), as well as the G allele of rs3853839 of the *TLR7* gene with coronary heart disease and chronic heart failure ($\chi^2 = 4.094$; $p = 0.048$ and $\chi^2 = 5.573$; $p = 0.022$, respectively). It is possible that the association of the rs3853839 G allele with the severity of COVID-19 described in some studies is determined by the interaction of the genotype for this variant with the phenotype of chronic cardiovascular diseases.

Key words: COVID-19, innate immunity, *TLR2*, *TLR7*, *TIRAP*, genetic variant, type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, chronic heart failure, myocardial infarction.

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

Financing. The study was carried out within the budget project FWNR-2022-0021.

Correspondence author. Mikhailova S.V., e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru

Citation. Mikhailova S.V., Moskvina M.Yu., Ivanoshchuk D.E., Khripko O.P., Orlov P.S., Denisova D.V., Shesternya P.A., Voevoda M.I. Prevalence of innate immunity gene variants rs5743708, rs3853839, and rs8177374 in patients hospitalized in 2021 with a diagnosis of COVID-19. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):107–117. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260212

Введение

Поиск генетических вариантов человека, ассоциированных с вероятностью заражения, тяжестью течения, исходом и последствиями новой коронавирусной инфекции, ведется с начала пандемии COVID-19. Это обусловлено тем, что кли-

ническая гетерогенность заболевания не может быть полностью объяснена фенотипическими признаками, возрастом и наличием сопутствующих заболеваний. Многократно подтверждены данные об ассоциации вариантов генов *ACE2*, *TMPRSS2*, *ABO*, *SFTPD* и *SLC6A20* (кодирующих белки, используемые SARS-CoV2 для проникно-

вения в клетку) с вероятностью заражения и тяжестью течения COVID-19 [1]. Проводится анализ генов, отвечающих за метаболические пути, в ряде исследований показано, что аллели риска тяжелого COVID-19 частично совпадают с вариантами предрасположенности к сахарному диабету 2 типа (СД2) [2] и артериальной гипертензии [3].

Недостаточность знаний о механизмах иммунного ответа человека на SARS-CoV-2 и сопутствующих метаболических изменениях привела к созданию проекта COVID-19 Host Genetics Initiative (<https://www.covid19hg.org/>), целью которого является содействие обмену информацией по генетике пациентов с COVID-19. На сайте проекта представлены данные полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) и секвенирования нового поколения. Метаанализ полученных данных [1], объединивший 82 исследования из 35 стран по трем фенотипам (критический COVID-19, госпитализация и выявленная инфекция против популяции) выявил суммарно 51 locus. В их числе 9 генов, ассоциированных с критическим COVID-19 (смерть или нахождение на аппарате искусственной вентиляции легких): *OAS1*, *JAK1*, *TYK2*, *IRF1*, *TMPRSS2*, *MUC5B*, *IFNAR2*, *IFNA1* и *TLR7*. В большинстве это гены врожденного иммунитета. Однако найденные ассоциации не удается полностью реплицировать на независимых выборках, и в каждом исследовании выявляют дополнительные локусы [4–7]. Это говорит о разнице между исходными популяциями (как генетическим пулом, так и факторами внешней среды) и критериями составления групп случай–контроль, что не позволяет экстраполировать ранее полученные данные на неисследованные группы населения.

Поскольку влияние генетических факторов на фенотип COVID-19 может быть возраст-зависимым [8], интерпретация полученных данных требует учета возрастного состава как исследуемой выборки, так и группы сравнения. Кроме того, ассоциации между генетикой хозяина и тяжестью течения заболевания варьируют в зависимости от циркулирующего штамма вируса [9]. Следовательно, когорты, набранные на протяжении длительного периода и включающие пациентов, инфицированных различными штаммами SARS-CoV-2, могут быть менее информативными по сравнению с выборками, собранными в период преимущественного распространения одного из них. Toll-подобные рецепторы (TLR), наряду с другими паттерн-распознающими рецепторами, являются частью врожденного иммунитета. Связываясь с патогенами, они активируют экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов [10, 11]. Помимо этого, показана

роль TLR в развитии хронических заболеваний, сопровождающихся системным воспалением [12].

В данном исследовании мы оценивали у пациентов, госпитализированных с COVID-19, частоты распространенных однонуклеотидных вариантов (ОНВ) в генах *TLR2*, *TLR7* и *TIRAP*. Рецептор TLR2 в составе комплексов TLR2:TLR1 и TLR2:TLR6 находится на поверхностной мембране клеток и распознает липопептиды вирусных и бактериальных патогенов, запуская провоспалительный сигнальный путь NF-κB. По разным данным, он может взаимодействовать с белками E и S вируса SARS-CoV-2 [10, 13, 14]. ОНВ rs5743708 в гене *TLR2* определяет аминокислотную замену R753Q, расположенную в TIR-домеине рецептора, ответственном за связывание с адаптерным белком TIRAP. В экспериментах *in vitro* показано снижение активации сигнального пути NF-κB до 26 % от нормы вследствие этой замены [15]. Данный вариант ассоциирован с предрасположенностью к туберкулезу [16], тяжелой внебольничной пневмонии, не связанной с COVID-19 [17], рецидивирующим респираторным инфекциям [18]. Показана ассоциация rs5743708 с тяжестью течения COVID-19 [19, 20].

Белок TIRAP является адаптерным для гетеродимерных комплексов TLR2 и гомодимеров TLR4, будучи частью сигнальных путей NF-κB и MAPK, однако выдвигаются предположения, что он участвует в передаче сигнала и от других Toll-подобных рецепторов [21, 22]. Показан протективный эффект гетерозиготного варианта rs8177374 (S180L) гена *TIRAP* против пневмококковой инфекции респираторного тракта и тяжелой формы внебольничной пневмонии, не связанной с COVID-19 [17, 21, 22]. В исследовании, проведенном в Нидерландах, носительство минорного аллеля rs8177374 коррелировало с более низкой смертностью при COVID-19 [23].

Рецептор TLR7 встроен в мембрану эндолизосом, участвует в распознавании одноцепочечных РНК и запускает провоспалительный сигнальный путь NF-κB, а также синтез интерферонов типа I и II, критически важных для борьбы с вирусными инфекциями [10]. Показана ассоциация редких функционально значимых вариантов TLR7 с тяжестью течения COVID-19, в особенности у мужчин, что объясняется локализацией гена на X-хромосоме [1, 24]. Помимо редких вариантов гена *TLR7* изучают распространенный ОНВ rs3853839, который находится в его 3'-некодирующей области и, согласно базе данных TargetScan (<https://www.targetscan.org>), попадает в потенциальные сайты связывания четырех микро-РНК (miR-3148, miR-651-3p, miR-6830-5p и miR-6814-

Таблица 1. Клиническая характеристика и исходы заболевания включенных в исследование пациентов, n (%)**Table 1.** Clinical characteristics and disease outcomes in patients included in the study, n (%)

Показатель	Мужчины	Женщины	Всего
	445	555	1000
Попавшие в ОРИТ	40	39	79 (7,9)
Выжившие	410	525	935 (93,5)
Умершие в больнице	35	30	65 (6,5)
ИБС	94	76	170 (17,0)
ХСН	102	150	252 (25,2)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	166	271	437 (43,7)
СД2	69	124	193 (19,3)
Артериальная гипертензия	223	353	576 (57,6)
Анемия	17	35	52 (5,2)
Хронические заболевания почек	30	36	66 (6,6)
Хронические заболевания легких	49	42	91 (9,1)
Вирусный гепатит В и/или С	30	12	42 (4,2)
ВИЧ-инфекция	15	12	27 (2,7)

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

5р). На клеточных линиях показано, что уровень miR-3148 обратно коррелирует с уровнем транскриптов TLR7, и эта зависимость аллель-специфична для rs3853839: транскрипты, содержащие вариант G, демонстрируют замедленную деградацию [25]. На выборках пациентов с COVID-19 из Египта [26], Испании [24, 27] и Мексики [28] показано, что носительство варианта rs3853839 G и генотипа GG повышает риск тяжелого течения COVID-19, необходимости кислородной поддержки и летального исхода.

Материал и методы

В работе использованы образцы крови пациентов с подтвержденным методом ПЦР диагнозом COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения. Сбор образцов проводился в Городской клинической больнице № 11 города Новосибирска с февраля по декабрь 2021 г. в период преимущественного распространения в России штамма «Дельта» (B.1.617.2). При поступлении в больницу у всех пациентов получены добровольные информированные согласия на участие в исследовании. Выполнение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике ФИЦ фундаментальной и

трансляционной медицины, г. Новосибирск (протокол № 38/1 от 03.12.2020). Выборка состояла из 1000 человек (более 95 % европеоиды; 445 мужчин (44 %) и 555 женщин (56 %); 43 приезжих из других регионов (Закавказье, Средняя Азия)). Средний возраст пациентов составил 60 лет, медианный — 62 года. Состав выборки приведен в табл. 1.

В качестве контрольной популяционной выборки г. Новосибирска при анализе ОНВ rs3853839 (TLR7) использовали выборку подростков 14–17 лет, сформированную в 2019 г. в Октябрьском районе города, состоящую из 342 человек (209 девочек, 133 мальчика; >95 % европеоиды) [29]. Для оценки генетической ассоциации варианта rs3853839 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) использовали выборку пациентов европеоидной расы (93 женщины, 183 мужчины) в возрасте <65 лет с инфарктом миокарда (ИМ), собранную среди госпитализированных в кардиологические центры г. Красноярска, находящегося на одной географической широте с г. Новосибирском [30]. Средний возраст мужчин в генотипированной выборке 52,6 года, женщин – 56,5 года, средний индекс массы тела (ИМТ) – соответственно 27,0 и 29,3 кг/м².

Таблица 2. Последовательности фланкирующих праймеров и ДНК-зондов, использовавшихся для идентификации rs5743708 гена TLR2, rs3853839 гена TLR7 и rs8177374 гена TIRAP

Table 2. Flanking primers and DNA probes used to identify rs5743708 of the TLR2 gene, rs3853839 of the TLR7 gene, and rs8177374 of the TIRAP gene

ОНВ	Олигонуклеотидные праймеры	ДНК-зонды
rs5743708	5'-TCTTCTGGAGCCCATTGAGAAAA-3' 5'-TTTACCCAAAATCCTTCCCGCT-3'	5'-[FAM] CCAGCGCTTCTGCAAGCTGCGGAA [BHQ1]-3', 5'-[HEX] CCAGCGCTTCTGCAAGCTGCAGAA [BHQ1]-3'
rs8177374	5'-GTGCAAGTACCAGATGCTGC-3' 5'-TGACTTGACGAAAGCCACCA-3'	5'-[FAM] CTGCACCATCCCCCTGCTGTCCG [BHQ1]-3', 5'-[HEX] CTGCACCATCCCCCTGCTGTTGG [BHQ1]-3'
rs3853839	TTGCTTCCGTGTCATCCAGG TGCATTATGGTAAGGATGTGTCT	5'-[FAM] GAACCCAGAAGCAGGCCCAAG-GAA [BHQ1]-3', 5'-[HEX] GAACCCAGAAGCAGGCCCAAG-CAA [BHQ1]-3'

ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов выделяли фенол-хлороформным методом [30]. Генотипирование выполняли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan на приборе LightCycler 96 (Roche, Швейцария) и Bio-Rad CFX96 Touch Real-Time PCR (Bio-Rad Laboratories, США). TaqMan-зонды и фланкирующие праймеры подбирали в программе PrimerBlast (NCBI, США) и Vector NTI Advance 11.5 (Thermo Fisher Scientific, США). Последовательности фланкирующих праймеров и ДНК-зондов, меченных флуоресцентными красителями FAM, HEX и гасителем флуоресценции BHQ1, использовавшихся для идентификации вышеназванных ОНВ, приведены в табл. 2.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS Statistics (версия 23). Статистическую значимость различий частот сопутствующих заболеваний, аллелей и генотипов в различных выборках оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного двустороннего критерия Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

ИМТ госпитализированных с COVID-19 женщин ($30,2 \pm 6,0$ кг/м²) соответствовал популяционным значениям для схожей возрастной группы г. Новосибирска, у госпитализированных мужчин он составлял $29,4 \pm 6,0$ кг/м² и превышал среднее популяционные значение ($26,6$ кг/м²) [32]. У пациентов, умерших в больнице, чаще встречались ССЗ, ожирение, хронические заболевания почек.

Ассоциация сопутствующих заболеваний пациентов с исходом заболевания представлена в табл. 3.

Хронические заболевания легких (в 87 % случаев это были хронический бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких по отдельности или в сочетании) встречались среди умерших реже, чем среди выживших. Вероятно, это обусловлено тем, что повышенный воспалительный фон респираторного тракта может ускорять иммунную реакцию на вирус. Наличие ВИЧ-инфекции не повышало вероятность летального исхода, решающую роль у таких пациентов играло, судя по всему, получение антиретровирусной терапии. Все три умерших пациента с этим диагнозом в обследованной выборке не получали ее до заболевания COVID-19.

Не выявлено корреляции носительства каких-либо генотипов по rs8177374 (*TIRAP*), rs5743708 (*TLR2*) и rs3853839 (*TLR7*) со средним количеством дней пребывания в стационаре. Частоты аллелей rs8177374 (*TIRAP*), rs5743708 (*TLR2*), rs3853839 (*TLR7*) и соответствующих генотипов среди госпитализированных, в популяции Новосибирской области и в генетических базах данных представлены в табл. 4–6. Частоты генотипов по всем трем ОНВ в группе пациентов, госпитализированных с COVID-19, соответствовали равновесию Харди – Вайнберга. Статистически значимой разницы в частотах аллелей между мужчинами и женщинами не найдено. Не обнаружено различий в частоте аллели rs5743708G между госпитализированными пациентами, популяционной выборкой Новосибирской области [17] и данными базы Ruseq (<http://ruseq.ru/#/>), где она составляет 0,040. Сведения об ассоциации rs5743708G с тяжестью

Таблица 3. Распространенность сопутствующих патологий у пациентов с разным исходом заболевания**Table 3.** Prevalence of comorbidities in patients with different disease outcomes

Сопутствующее заболевание		Выжившие	Умершие	<i>p</i>
Артериальная гипертензия	Выявлена	476	53	<0,001
	Отсутствует	389	12	
ИБС	Выявлена	128	21	0,001
	Отсутствует	737	44	
ХСН	Выявлена	200	33	<0,001
	Отсутствует	667	32	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	Выявлено	376	39	0,013
	Отсутствует	488	26	
Хронические заболевания почек	Выявлены	50	10	0,004
	Отсутствуют	886	55	
Анемия	Выявлена	45	7	0,073
	Отсутствует	891	58	
СД2	Выявлен	159	17	0,140
	Отсутствует	704	48	
ВИЧ-инфекция	Выявлена	24	3	0,247
	Отсутствует	910	61	
Хронические заболевания легких	Выявлены	90	1	0,024
	Отсутствуют	845	64	

течения COVID-19, полученные на других выборках пациентов [19, 20], не подтверждены: ассоциации этого варианта с летальным исходом и вероятностью госпитализации в ОРИТ, а также с сопутствующими заболеваниями у госпитализированных пациентов не обнаружено.

Не найдено достоверных различий в частоте аллеля rs8177374 T у госпитализированных, в популяционной выборке Новосибирской области и в базе данных Ruseq (0.1202) (см. табл. 5). Установлено достоверное различие частоты варианта rs8177374 гена *TIRAP* в группах женщин с СД2 и

без него ($\chi^2 = 5,763$; $p = 0,020$). Равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось как в общей группе пациентов с СД2, так и у женщин. Ранее ассоциации этого варианта с СД2 выявлено не было [33], возможно, сочетание данного заболевания с носительством аллеля rs8177374 T увеличивает вероятность госпитализации в случае COVID-19, однако полученные данные требуют проверки на популяционных выборках.

Так как ген *TLR7* расположен на X-хромосоме, частоты аллелей у мужчин и женщин рассчитывались отдельно. Данные по частоте rs3853839

Таблица 4. Число носителей генотипов и частота rs5743708 A (TLR2) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и в контрольных популяционных выборках**Table 4.** Number of genotype carriers and frequency of rs5743708 A (TLR2) among hospitalized patients with COVID-19 and in control population cohort

Выборка	<i>n</i>	Генотип			Частота аллеля А
		GG	AG	AA	
Госпитализированные с COVID-19	999	915	84	0	0,042
Мужчины	445	402	43	0	0,048
Женщины	554	513	41	0	0,040
ОРИТ	79	71	8	0	0,051
Не были в ОРИТ	919	843	76	0	0,041
Выжившие	933	855	78	0	0,042
Умершие в больнице	65	53	6	0	0,046
Популяционная выборка [17]	451	414	35	2	0,043

Таблица 5. Число носителей генотипов и частота rs8177374 T (TIRAP) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и в контрольной популяционной выборке

Table 5. Number of genotype carriers and frequency of rs8177374 T (TIRAP) among hospitalized patients with COVID-19 and in control population cohort

Выборка	n	Генотип			Частота аллеля T
		CC	CT	TT	
Госпитализированные с COVID-19 (998)	998	784	200	14	0,114
ОРИТ (79)	79	66	11	2	0,094
Не были в ОРИТ	917	657	188	12	0,116
Выжившие	931	730	189	13	0,115
Умершие	65	53	11	1	0,100
Пациенты с СД2, суммарно	192	139	49	4	0,148
Пациенты с СД2, женщины	123	85	35	3	0,166
Пациентки без СД2	424	335	85	4	0,110
Популяционная выборка [17]	451	363	84	4	0,103

Таблица 6. Количество носителей генотипов и частота rs3853839 G (TLR7) среди лиц, госпитализированных с COVID-19, пациентов с ИМ и в популяционных выборках

Table 6. Number of genotype carriers and frequency of rs3853839 G (TLR7) among persons hospitalized with COVID-19, patients with myocardial infarction, and in population cohorts

Выборка	Женщины					Мужчины			
	n	Генотип			Частота аллеля G	n	Генотип		Частота аллеля G
		CC	CG	GG			C	G	
Госпитализированные с COVID-19	555	360	168	27	0,200	444	363	81	0,182
ОРИТ	39	28	9	2	0,167	39	35	4	0,102
Не были в ОРИТ	514	332	157	25	0,201	359	328	77	0,214
Выжившие	523	342	156	25	0,218	410	331	79	0,193
Умершие в больнице	30	18	10	2	0,233	34	32	2	0,059
Пациенты с ИБС	75	45	21	9	0,260	94	77	17	0,180
Пациенты без ИБС	476	314	144	18	0,189	349	285	64	0,183
Пациенты с ХСН	149	88	49	12	0,245	101	85	16	0,158
Пациенты без ХСН	403	272	116	15	0,181	343	278	65	0,189
Популяционная выборка	209	134	61	12	0,213	133	104	29	0,218
Лица с ИМ, Красноярск	93	67	21	5	0,167	183	164	19	0,104
GnomAD, европейцы без финнов	39 756	33 456	12 603	600	0,174	13 878	11 449	2429	0,175

в Российских популяциях в базе RuSeq отсутствуют, поэтому мы дополнительно оценили частоту этого ОНВ в популяционной выборке г. Новосибирска, она была статистически значимо меньше, чем у европейцев не финского происхождения согласно базе данных GnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), ($\chi^2 = 4,471$; $p = 0,034$) (см. табл. 6). При оценке частоты этого ОНВ у женщин, госпитализированных с COVID-19, найдена ассоциация rs3853839 G с наличием ИБС ($\chi^2 = 4,094$; $p = 0,048$) и ХСН ($\chi^2 = 5,573$; $p = 0,022$). Дополнительно по rs3853839 была также генотипирована выборка пациентов с ИМ, жителей г. Красноярска, сформированная до эпидемии COVID-19 (см. табл. 6). Частота исследуемого варианта в выборке с ИМ не отличалась от популяционной ($p = 0,316$), равновесие Харди – Вайнберга в ней соблюдалось. Таким образом, можно предположить, что у женщин взаимодействие фенотипа ССЗ и генотипа по rs3853839 повышает вероятность госпитализации с тяжелым и средней тяжести COVID-19.

Частота rs3853839 G среди госпитализированных с COVID-19 мужчин не отличалась от популяционной ($p = 0,379$). Не выявлено статистически значимых отличий групп мужчин, находившихся в ОРИТ и умерших в стационаре. Также не достигала уровня статистической значимости разница частоты этого варианта между мужчинами с ИБС и ХСН и без них среди госпитализированных с COVID-19. У мужчин с ИМ частота варианта rs3853839 G была статистически значимо ниже популяционной ($\chi^2 = 7,800$; $p = 0,007$). Таким образом, можно предположить, что носительство rs3853839 G у мужчин и женщин по-разному влияет на вероятность развития ССЗ и необходимость госпитализации в случае COVID-19. В литературе отсутствуют данные об ассоциации rs3853839 с ССЗ, однако известно, что ген *TLR7* участвует в их патогенезе [34]. Вероятно, описанная в литературе ассоциация rs3853839 G с тяжестью течения COVID-19 [24, 26–28] опосредована его взаимодействием с фенотипом хронических ССЗ. Для подтверждения этого предположения требуется анализ независимых выборок.

Заключение

При анализе пациентов, госпитализированных с COVID-19 в 2021 в г. Новосибирске, установлено, что у мужчин средний ИМТ превышал популяционные значения, вероятность летального исхода у госпитализированных обоих полов статистически значимо повышалась при наличии артериальной гипертензии, хронических ССЗ,

ожирения, хронических заболеваний почек и снижалась в случае хронических заболеваний легких. Генотипирование по трем ОНВ (rs5743708, rs3853839 и rs8177374) генов врожденного иммунитета, для которых ранее на других выборках показана ассоциация с тяжестью течения COVID-19, не выявило ассоциаций их носительства с вероятностью попадания в ОРИТ и летальным исходом. При этом у госпитализированных женщин обнаружены статистически значимые ассоциации rs8177374 T с СД2 и rs3853839 G с ССЗ. В независимой выборке пациенток с ИМ частота rs3853839 не отличается статистически значимо от популяционной, что может подтверждать взаимодействие генотипа по rs3853839 и фенотипа хронических ССЗ при формировании клинической картины COVID-19.

Список литературы / References

1. COVID-19 Host Genetics Initiative. A second update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2023;621(7977):E7–E26. doi: 10.1038/s41586-023-06355-3
2. Cao H., Baranova A., Wei X., Wang C., Zhang F. Bidirectional causal associations between type 2 diabetes and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2023; 95(1):e28100. doi: 10.1002/jmv.28100
3. Bragina A.E., Tarzimanova A.I., Rodionova Y.N., Ogibenina E.S., Suvorov A.Y., Druzhinina N.A., Vasilyeva L.V., Ishina T.I., Medvedev I.D., Borlakova M.S., Komelkova A.R., Gushchina D.V., Khachaturov A.A., Podzolkov V.I. Renin-angiotensin system genes polymorphisms in patients with COVID-19 and its relation to severe cases of SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med. Res.* 2024;16(7-8):355–362. doi: 10.14740/jocmr5223
4. Garg E., Arguello-Pascualli P., Vishnyakova O., Halevy A.R., Yoo S., Brooks J.D., Bull S.B., Gagnon F., Greenwood C.M.T., Hung R.J., Lawless J.F., Lerner-Ellis J., Dennis J.K., Abraham R.J.S., Garant J.M., Thiruvahindrapuram B., Jones S.J.M., Initiative C.G.H., Strug L.J., Paterson A.D., Sun L., Elliott L.T. Canadian COVID-19 host genetics cohort replicates known severity associations. *PLoS Genet.* 2024;20(3):e1011192. doi: 10.1371/journal.pgen.1011192
5. Kovalenko E., Shaheen L., Vergasova E., Kameilin A., Rubinova V., Kharitonov D., Kim A., Plotnikov N., Elmuratov A., Borovkova N., Storozheva M., Solonin S., Gilyazova I., Mironov P., Khusnutdinova E., Petrikov S., Ilinskaya A., Ilinsky V., Rakitko A. GWAS and polygenic risk score of severe COVID-19 in Eastern Europe. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;11:1409714. doi: 10.3389/fmed.2024.1409714.
6. Loktionov A., Kobzeva K., Dorofeeva A., Sergeeva V., Bushueva O. GWAS-identified loci are associated with obesity and type 2 diabetes mellitus in

- patients with severe COVID-19. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. 2024;16(3):14. doi: 10.31083/j.fbs1603014
7. Minnai F., Biscarini F., Esposito M., Dragani T.A., Bujanda L., Rahmouni S., Alarcón-Riquelme M.E., Bernardo D., Carnero-Montoro E., Buti M., Zeberg H., Asselta R., Romero-Gomez M., Study G.-C.M., Fernandez-Cadenas I., Fallerini C., Zguro K., Croci S., Baldassarri M., Bruttini M., Furini S., Renieri A., Colombo F. A genome-wide association study for survival from a multi-centre European study identified variants associated with COVID-19 risk of death. *Sci. Rep.* 2024;14(1):3000. doi: 10.1038/s41598-024-53310-x
8. Nakanishi T., Pigazzini S., Degenhardt F., Cordoli M., Butler-Laporte G., Maya-Miles D., Bujanda L., Bouysran Y., Niemi M.E., Palom A., Ellinghaus D., Khan A., Martinez-Bueno M., Rolker S., Amitrano S., Roade Tato L., Fava F., FinnGen, Initiative C.H.G., Spinner C.D., Prati D., Bernardo D., Garcia F., Darcis G., Fernandez-Cadenas I., Holter J.C., Banalles J.M., Frithiof R., Kiryluk K., Duga S., Asselta R., Pereira A.C., Romero-Gomez M., Nafria-Jimenez B., Hov J.R., Migeotte I., Renieri A., Planas A.M., Ludwig K.U., Buti M., Rahmouni S., Alarcón-Riquelme M.E., Schulte E.C., Franke A., Karlsen T.H., Valenti L., Zeberg H., Richards J.B., Ganna A. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J. Clin. Invest.* 2021;131(23):e152386. doi: 10.1172/JCI152386
9. Skerenova M., Cibulka M., Dankova Z., Holubekova V., Kolkova Z., Lucansky V., Dvorska D., Kapinova A., Krivosova M., Petras M., Baranovicova E., Baranova I., Novakova E., Liptak P., Banovcin P., Bobcakova A., Rosolanka R., Janickova M., Stanclova A., Gaspar L., Caprnda M., Prosecky R., Labudova M., Gabbasov Z., Rodrigo L., Kruzliak P., Lasabova Z., Matakova T., Halasova E. Host genetic variants associated with COVID-19 reconsidered in a Slovak cohort. *Adv. Med. Sci.* 2024;69(1):198–207. doi: 10.1016/j.advms.2024.03.007
10. Mantovani S., Oliviero B., Varchetta S., Renieri A., Mondelli M.U. TLRs: Innate immune sentries against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(9):8065. doi: 10.3390/ijms24098065
11. Mabrey F.L., Morrell E.D., Wurfel M.M. TLRs in COVID-19: How they drive immunopathology and the rationale for modulation. *Innate Immun.* 2021;27(7-8):503–513. doi: 10.1177/17534259211051364
12. Campos-Bayardo T.I., Román-Rojas D., García-Sánchez A., Cardona-Muñoz E.G., Sánchez-Lozano D.I., Totsuka-Sutto S., Gómez-Hermosillo L.F., Casillas-Moreno J., Andrade-Sierra J., Pazarín-Villaseñor L., Campos-Perez W., Martínez-Lopez E., Miranda-Díaz A.G. The role of TLRs in obesity and its related metabolic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2025;26(5):2229. doi: 10.3390/ijms26052229
13. Khan S., Shafiei M.S., Longoria C., Schoggins J.W., Savani R.C., Zaki H. SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF-κB pathway. *Elife*. 2021;10:e68563. doi: 10.7554/eLife.68563
14. Zheng M., Karki R., Williams E.P., Yang D., Fitzpatrick E., Vogel P., Jonsson C.B., Kanneganti T.D. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat. Immunol.* 2021;22(7):829–838. doi: 10.1038/s41590-021-00937-x
15. Ben-Ali M., Corre B., Manry J., Barreiro L.B., Quach H., Boniotto M., Pellegrini S., Quintana-Murci L. Functional characterization of naturally occurring genetic variants in the human TLR1-2-6 gene family. *Hum. Mutat.* 2011;32(6):643–652. doi: 10.1002/humu.21486
16. Chen R., Wang X., Li Z., Dai Y., Du W., Wu L. Human Toll-like receptor 2 genetic polymorphisms with tuberculosis susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2023;172:156405. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156405
17. Mikhailova S.V., Shcherbakova L.V., Logvinenko N.I., Logvinenko I.I., Voevoda M.I. Polymorphism of genes associated with infectious lung diseases in Northern Asian populations and in patients with community-acquired pneumonia. *Vavilovskii Zhurnal Genet. Selektcii*. 2021;25(3):301–309. doi: 10.18699/VJ21.51-o
18. Teräsjärvi J., Kainulainen L., Peltola V., Mertso J., Hakanen A., He Q. Genetic polymorphisms of TLR1, TLR2, TLR3 and TLR4 in patients with recurrent or severe infections. *Int. J. Immunogenet.* 2024;51(4):242–251. doi: 10.1111/iji.12676
19. Bakaros E., Voulgaridi I., Paliatsa V., Gatselis N., Germanidis G., Asvestopoulou E., Alexiou S., Botsfari E., Lygoura V., Tsachouridou O., Mimitsoudis I., Tseroni M., Sarrou S., Mouchtouri V.A., Dadouli K., Kalala F., Metallidis S., Dalekos G., Hadjichristodoulou C., Speletas M. Innate immune gene polymorphisms and COVID-19 prognosis. *Viruses*. 2023;15(9):1784. doi: 10.3390/v15091784
20. Alhabibi A.M., Hassan A.S., Abd Elbaky N.M., Eid H.A., Khalifa M.A.A.A., Wahab M.A., Althoqapy A.A., Abdou A.E., Zakaria D.M., Nassef E.M., Kasim S.A., Saleh O.I., Elsheikh A.A., Lotfy M., Sayed A. Impact of Toll-Like Receptor 2 and 9 Gene Polymorphisms on COVID-19: Susceptibility, Severity, and Thrombosis. *J. Inflamm. Res.* 2023;16:665–675. doi: 10.2147/JIR.S394927
21. Belhaouane I., Hoffmann E., Chamailard M., Brodin P., Machelart A. Paradoxical roles of the MAL/Tirap adaptor in pathologies. *Front. Immunol.* 2020;11:569127. doi: 10.3389/fimmu.2020.569127
22. Lannoy V., Côté-Biron A., Asselin C., Rivard N. TIRAP, TRAM, and Toll-like receptors: The untold story. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:2899271. doi: 10.1155/2023/2899271
23. Traets M.J.M., Nijhuis R.H.T., Morré S.A., Ouburg S., Remijn J.A., Blok B.A., de Laat B., Jong E., Herder G.J.M., Fiolet A.T.L., Verweij S.P.

Association of genetic variations in ACE2, TIRAP and factor X with outcomes in COVID-19. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0260897. doi: 10.1371/journal.pone.0260897

24. Antolí A., Vargas-Parra G., Sierra-Fortuny A., Gomez-Vazquez J.L., Rofes P., Munté E., Viana-Erasti J., Marín-Montes R., López-Doriga A., Felubadaló L., Del Valle J., Perez-Gonzalez A., Poveda E., Solanich X., Lázaro C. From Rare to Common: Genetic Insights into TLR7 Variants in a Multicentric Spanish Study on COVID-19 Severity. *J. Clin. Immunol.* 2025;45(1):100. doi: 10.1007/s10875-025-01892-0

25. Deng Y., Zhao J., Sakurai D., Kaufman K.M., Edberg J.C., Kimberly R.P., Kamen D.L., Gilkeson G.S., Jacob C.O., Scofield R.H., Langefeld C.D., Kelly J.A., Ramsey-Goldman R., Petri M.A., Reveille J.D., Vila L.M., Alarcon G.S., Vyse T.J., Pons-Estel B.A., Argentine Collaborative G., Freedman B.I., Gaffney P.M., Sivils K.M., James J.A., Gregersen P.K., Anaya J.M., Niewold T.B., Merrill J.T., Criswell L.A., Stevens A.M., Boackle S.A., Cantor R.M., Chen W., Grossman J.M., Hahn B.H., Harley J.B., Alarcón-Riquelme M.E., Biolupus, networks G., Brown E.E., Tsao B.P. MicroRNA-3148 modulates allelic expression of toll-like receptor 7 variant associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet.* 2013;9(2):e1003336. doi: 10.1371/journal.pgen.1003336

26. El-Hefnawy S.M., Eid H.A., Mostafa R.G., Soliman S.S., Omar T.A., Azmy R.M. COVID-19 susceptibility, severity, clinical outcome and Toll-like receptor (7) mRNA expression driven by *TLR7* gene polymorphism (rs3853839) in middle-aged individuals without previous comorbidities. *Gene Rep.* 2022;27:101612. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101612

27. Delgado-Wicke P., Fernández de Córdoba-Oñate S., Roy-Vallejo E., Alegría-Carrasco E., Rodríguez-Serrano D.A., Lamana A., Montes N., Nicolao-Gómez A., Carracedo-Rodríguez R., Marcos-Jimenez A., Diaz-Fernandez P., Galvan-Roman J.M., Rabes-Rodríguez L., Sanz-Alba M., Alvarez-Rodríguez J., Villa-Martí A., Rodríguez-Franco C., Villapalos-García G., Zubiaur P., Abad-Santos F., de Los Santos I., Gomariz R.P., Garcia-Vicuna R., Muñoz-Calleja C., Gonzalez-Alvaro I., Fernandez-Ruiz E., Group P.-C. Genetic variants regulating the immune response improve the prediction of COVID-19 severity provided by clinical variables. *Sci. Rep.* 2024;14(1):20728. doi: 10.1038/s41598-024-71476-2

28. Martínez-Gómez L.E., Martínez-Armenta C., Medina-Luna D., Ordoñez-Sánchez M.L., Tusie-Luna T., Ortega-Peña S., Herrera-López B., Suarez-Ahedo C., Jimenez-Gutierrez G.E., Hidalgo-Bravo A., Vazquez-Cardenas P., Vidal-Vazquez R.P., Ramirez-Hinojosa J.P., Martinez Matsumoto P.M., Vargas-Alarcon G., Posadas-Sanchez R., Fragoso J.M., Martinez-Ruiz F.J., Zayago-Angeles D.M., Mata-Miranda M.M., Vazquez-Zapien G.J., Martinez-Cuazitl A., Andrade-Alvarado J., Granados J., Ramos-Tavera L.,

Camacho-Rea M.D.C., Segura-Kato Y., Rodriguez-Perez J.M., Coronado-Zarco R., Franco-Cendejas R., Lopez-Jacome L.E., Magana J.J., Vela-Amieva M., Pineda C., Martinez-Nava G.A., López-Reyes A. Implication of myddosome complex genetic variants in outcome severity of COVID-19 patients. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023;56(5):939–950. doi: 10.1016/j.jmii.2023.06.002

29. Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Многолетние тренды показателей физического развития подростков Новосибирска (популяционные исследования 1989–2009 гг.). *Бюл. СО РАМН*. 2011;31(5): 84–89.

Denisova D.V., Zavialova L.G. Long-term trends in selected indicators of physical development of adolescent population in Novosibirsk (population-based study 1989–2009). *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(5):84–89. [In Russian].

30. Шестерня П.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А., Парфенова Т.М., Максимов В.Н., Воевода М.И. Взаимосвязь локуса 9p21.3 с исходами инфаркта миокарда в отдаленном периоде: проспективное исследование. *Профилактик. мед.* 2013;16(6):79-84.

Shesternia P.A., Nikulina S.Yu., Shul'man V.A., Parfenova T.M., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Association of the locus 9P21.3 with long-term outcomes of myocardial infarction: a prospective study. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2013;16(6):79–84. [In Russian].

31. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.* 2006;2006(1):pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455

32. Шапкина М.Ю., Рябиков А.Н., Воронина Е.В., Маздорова Е.В., Щербакова Л.В., Бобак М., Малюткина С.К. Фибрилляция предсердий: распространенность и кросс-секционные детерминанты в популяции Новосибирска (когорта НАPIEE). *Атеросклероз*. 2016;12(3):22–27.

Shapkina M.Yu., Ryabikov A.N., Voronina E.V., Mazdorova E.V., Sherbakova L.V., Bobak M., Mal'yutina S.K. Atrial FIBRILLATION: prevalence and cross-sectional determinants in Novosibirsk population (HAPIEE cohort, 9255 participants). *Atherosclerosis = Atherosclerosis*. 2016;12(3):22–27. [In Russian].

33. Degirmenci I., Ozbayer C., Kebapci M.N., Kurt H., Colak E., Gunes H.V. Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 β , and TNF α levels in type 2 diabetes and insulin resistance. *Inflamm. Res.* 2019;68(9):801–814. doi: 10.1007/s00011-019-01263-7

34. Shafeghat M., Kazemian S., Aminoroaya A., Aryan Z., Rezaei N. Toll-like receptor 7 regulates cardiovascular diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2022;113(Pt. A):109390. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109390

Информация об авторах:

Михайлова Светлана Владимировна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-0897-5473, e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru
Москвина Мария Юрьевна, ORCID: 0009-0004-1866-8006, e-mail: m.moskvina@g.nsu.ru
Иванощук Динара Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Хрипко Ольга Павловна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-5717-1770, e-mail: khripkoolga@gmail.com
Орлов Павел Сергеевич, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com
Денисова Диана Вахтанговна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com
Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: shesternya75@mail.ru
Воевода Михаил Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-0897-5473,
e-mail: mikhail@bionet.nsc.ru
Maria Yu. Moskvina, ORCID: 0009-0004-1866-8006, e-mail: m.moskvina@g.nsu.ru
Dinara E. Ivanoshchuk, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru
Olga P. Khripko, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-5717-1770,
e-mail: khripkoolga@gmail.com
Pavel S. Orlov, ORCID:0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com
Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com
Pavel A. Shesternya, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: shesternya75@mail.ru
Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-9425-413X,
e-mail: mvoevoda@ya.ru

Поступила в редакцию 20.08.2025
После доработки 03.10.2025
Принята к публикации 16.02.2026

Received 20.08.2025
Revision received 03.10.2025
Accepted 16.02.2026

Влияние возраста на эффективность комплексной терапии экспериментального цирроза печени

А.В. Пахомова^{1,2}, О.В. Першина^{1,2}, Э.С. Пан¹, Л.А. Сандрикина^{1,2}, В.А. Крупин¹,
Л.В. Когай¹, Н.В. Позднякова², И.А. Узянбаев^{1,2}

¹ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Цирроз печени, широко распространенное заболевание во всем мире, может быть следствием различных причин, таких как гепатиты, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя. Эффективность терапии цирроза печени низкая, так как назначенные препараты не способствуют регрессии фиброза и восстановлению гепатоцитов. Поэтому исследование и разработка новых методов лечения цирроза печени остаются актуальной задачей. При этом следует учитывать возрастные особенности течения заболевания и реакции на терапию. Цель исследования – изучить терапевтическую эффективность комплексного лечения цирроза печени у самцов крыс Wistar разного возраста. **Материал и методы.** Эксперименты проведены на 12- и 36-недельных самцах крыс Wistar. Цирроз печени индуцировали введением 40%-го масляного раствора CCl_4 животным, получавшим 5%-й раствор этанола и глюкозы в свободном доступе на протяжении всего эксперимента. Комплексное лечение проводили по схеме: кетансерин с 85-х по 95-е сутки от первого введения CCl_4 , резерпин на 96-е и 100-е сутки, фактор роста эндотелия с 96-х по 102-е сутки, фактор роста гепатоцитов на 100-е сутки. В сыворотке крови измеряли содержание общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), АсАТ, АлАТ и холестерина. На гистологических препаратах печени оценивали воспаление, фиброз и степень повреждения печени, подсчитывали количество капилляров и площадь соединительной ткани. **Результаты.** При курсовом введении CCl_4 и алкоголя у крыс обеих возрастных групп в ткани печени отмечалось развитие мультилобулярного цирроза, уменьшение количества синусоидных капилляров, увеличение площади соединительной ткани в печени, повышение уровней сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ. Комплексное лечение животных с циррозом печени приводило к снижению интенсивности воспалительной инфильтрации паренхимы печени, уменьшению площади соединительной ткани в печени (у 12-недельных крыс на 22 %, у 36-недельных крыс на 57 %), увеличению количества синусоидных капилляров в печени, значительному снижению уровней сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ, у 36-недельных крыс отмечалась нормализация содержания общего и прямого билирубина. **Заключение.** Продемонстрирована перспективность комплексного подхода для лечения токсического цирроза печени у крыс разных возрастных групп: политерапия препятствует развитию воспалительной реакции, уменьшает площадь соединительной ткани и повреждения в печени, способствует нормализации биохимических показателей сыворотки крови, при этом у 36-недельных крыс эффекты препаратов более выражены, чем у 12-недельных.

Ключевые слова: экспериментальный цирроз печени, комплексное лечение, кетансерин, резерпин, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста гепатоцитов, возрастные особенности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарят Н.Н. Ермакову за помощь в проведении экспериментальных исследований.

Автор для переписки. Пахомова А.В., e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Для цитирования. Пахомова А.В., Першина О.В., Пан Э.С., Сандрикина Л.А., Крупин В.А., Когай Л.В., Позднякова Н.В., Узянбаев И.А. Влияние возраста на эффективность комплексной терапии экспериментального цирроза печени. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):118–127. doi: 10.18699/SSMJ20260213

The influence of age on the effectiveness of complex therapy for experimental liver cirrhosis

A.V. Pakhomova^{1,2}, O.V. Pershina^{1,2}, E.S. Pan¹, L.A. Sandrikina^{1,2}, V.A. Krupin¹, L.V. Kogai¹, N.V. Pozdnyakova², I.A. Uzianbaev^{1,2}

¹ Goldberg ED Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of Tomsk National Research Medical Center of RAS

634028, Tomsk, Lenina ave., 3

² Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia

634050, Tomsk, Moskovsky path, 2

Abstract

Liver cirrhosis, a widespread disease worldwide, can be the result of various causes, such as hepatitis, obesity, and excessive alcohol consumption. The effectiveness of liver cirrhosis therapy is low, as the prescribed medications do not promote the regression of fibrosis or the regeneration of hepatocytes. Therefore, the research and development of new treatment methods for liver cirrhosis remains a pressing task. It is also important to consider age-related features in the course of the disease and responses to therapy. Purpose of the study was to investigate the therapeutic effectiveness of multicomponent therapy for liver cirrhosis in male Wistar rats of different ages. **Material and methods.** Experiments were performed on 12- and 36-week-old male Wistar rats. Liver cirrhosis was induced by 40% oil solution of CCl₄ to animals that received 5% ethanol solution and glucose which were freely available throughout the experiment. Polytherapy was carried out according to the following scheme: ketanserin from 85 to 95 days after the first administration of CCl₄, reserpine on days 96 and 100, endothelial growth factor from 96 to 102 days, hepatocyte growth factor on day 100. The content of total and direct bilirubin, alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and cholesterol was measured in the blood serum. On histological preparations of the liver, inflammation, fibrosis and the degree of liver damage were assessed, the number of capillaries and the area of connective tissue were calculated. **Results.** With a course of administration of CCl₄ and alcohol in rats of both age groups, the development of multilobular cirrhosis, a decrease in the number of sinusoidal capillaries, an increase in the area of connective tissue were noted in the liver tissue and the levels of serum alkaline phosphatase, AST and ALT. Polytherapy of animals with the liver cirrhosis led to a decrease in the intensity of inflammatory infiltration of the liver parenchyma, a decrease in the area of connective tissue in the liver (by 22 % in 12-week-old rats, by 57 % in 36-week-old rats), an increase in the number of sinusoidal capillaries in the liver, a significant decrease in the levels of serum alkaline phosphatase, AST and ALT. In 36-week-old rats, normalization of total and direct bilirubin was observed. **Conclusions.** The promise of an integrated approach for the treatment of toxic liver cirrhosis in rats of different age groups has been demonstrated: polytherapy prevents the development of the inflammatory reaction, reduces the area of connective tissue and damage in the liver, helps normalize biochemical parameters of blood serum, while in 36-week-old rats the effects of the drugs were more pronounced in comparison with 12-week-old animals.

Key words: liver cirrhosis, complex treatment, ketanserin, reserpine, vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor, age-related features.

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

Acknowledgments. The authors thank N.N. Ermakova for assistance in conducting the experimental studies.

Correspondence author. Pakhomova A.V., e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Citation. Pakhomova A.V., Pershina O.V., Pan E.S., Sandrikina L.A., Krupin V.A., Kogai L.V., Pozdnyakova N.V., Uzianbaev I.A. The influence of age on the effectiveness of complex therapy for experimental liver cirrhosis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):118–127. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260213

Введение

Печень является жизненно важным органом, и ее заболевания остаются серьезной проблемой здравоохранения. Ежегодно статистика фикси-

рует свыше двух миллионов летальных исходов, причиной которых становятся заболевания печени, при этом около 1,3 млн случаев обусловлены циррозом печени (ЦП) и его последствиями [1]. В

Российской Федерации болезни печени и, в частности, ЦП являются одной из основных гастроэнтерологических причин смерти [2]. ЦП представляет собой прогрессирующую стадию фиброза печени, развивающуюся в результате воздействия различных факторов, таких как вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, неалкогольная жировая болезнь печени, а также аутоиммунные процессы [3]. ЦП возникает в результате различных механизмов повреждения печени, но все они приводят к некровоспалительному процессу и фиброгенезу. Гистологически ЦП характеризуется диффузной узловой регенерацией, окруженной плотными фиброзными перегородками с последующим отмиранием паренхимы и коллапсом структур печени [4]. Хотя методы лечения ЦП активно развиваются на протяжении многих лет, все же заболевание носит необратимый характер, и его терапия является симптоматической, а на терминальной стадии единственным методом лечения остается трансплантация печени [5], которой большинство пациентов не дожидается из-за нехватки доноров, высокой стоимости и иммунного отторжения. Более того, трансплантация печени возможна не для всех больных ЦП [5].

Клеточная терапия имеет определенные преимущества перед пересадкой печени, тем не менее эффективная трансплантация гепатоцитов предполагает восстановление лишь 1 % функциональной ткани печени [6]. В настоящее время различные клеточные терапевтические стратегии, изучаемые у пациентов с ЦП, включают инфузию аутологичных гепатоцитов, стволовых клеток печени плода, дифференцированных или недифференцированных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и др. При этом убедительных доказательств улучшения выживаемости без трансплантации или устойчивого улучшения показателей тяжести заболеваний печени при использовании этих методов лечения не получено [7]. ЦП приводит к различным осложнениям (печеночной недостаточности, портальной гипертензии, повышенному риску канцерогенеза), что обуславливает неблагоприятный прогноз, поэтому разработка новых методов его лечения является важной задачей [3]. В то же время не исключается зависимость фармакологического эффекта от возраста.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности комплексного лечения (кетансерин, резерпин, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста гепатоцитов) ЦП у самцов крыс Wistar разного возраста.

Материал и методы

Работа проведена с использованием самцов крыс Wistar, возраст составлял 12 ($n = 24$) и 36 ($n = 24$) недель. Все процедуры с животными осуществлялись в строгом соответствии с этическими нормами, закрепленными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и научных целях. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (протокол № 167A032020 от 10.03.2020).

Животные были случайным образом разделены на три группы в каждой возрастной категории: 1-я группа – интактные крысы, 2-я группа – крысы с ЦП, 3-я группа – крысы с ЦП, получавшие лечение. Модель ЦП воспроизводили внутрижелудочным введением 40%-го масляного раствора CCl_4 («ЭКОС-1», Россия) в объеме 0,2 мл на 100 г массы тела 1 раз в неделю в течение всего периода исследования и водного раствора, содержащего по 5 % этанола и глюкозы, который находился в свободном доступе [8]. Схема терапии (срок указан от первого введения CCl_4): 1-й этап – внутрибрюшинное введение раствора кетансерина (Sigma-Aldrich, США) в дозе 0,2 мг/кг с 85-х по 95-е сутки, 2-й этап – внутрибрюшинное введение резерпина (Sigma-Aldrich) в дозе 1 мг/кг на 96-е и 100-е сутки, 3-й этап – внутривенное введение фактора роста эндотелия сосудов (Sigma-Aldrich) в дозе 200 нг/животное с 96-х по 102-е сутки, 4-й этап – внутривенное введение фактора роста гепатоцитов (Sigma-Aldrich) в дозе 300 нг/животное на 100-е сутки [9]. Растворителем для кетансерина, резерпина, фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста гепатоцитов служил 0,9%-й раствор NaCl, животные 2-й группы каждой возрастной категории в аналогичных условиях получали растворитель в эквивалентном объеме. Крыс выводили из эксперимента передозировкой CO_2 .

С использованием автоматического биохимического анализатора Beckman Coulter AU480 (США) и стандартных наборов реагентов фирмы Beckman Coulter в сыворотке крови определяли концентрацию общего и прямого билирубина, холестерина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), АсАТ, АлАТ.

Гистологическое исследование препаратов печени, окрашенных гематоксилином и эозином, применяли для оценки выраженности воспалительных изменений, степени фиброза и общего характера повреждения ткани печени. Для изу-

чения состояния микроциркуляторного русла гистологические срезы анализировали с использованием светового микроскопа Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, ФРГ) при увеличении 16×. На каждом срезе определяли количество капилляров в пяти последовательных полях зрения [10]. Для количественной оценки площади соединительной ткани гистологические срезы печени окрашивали по методу ван Гизона с использованием пикрофуксина. Для каждого животного были получены микрофотографии срезов ткани печени при 100-кратном увеличении. Площадь, занимаемую соединительной тканью, определяли с помощью функции подсчета площади объекта в изображении и рассчитывали по формуле

$$X = \Sigma a \times 100 / (S - \Sigma b),$$

где Σa – сумма пикселей, занятых тканью с фиброзом на всей поверхности среза одного образца; S – количество пикселей, соответствующих всей площади изображения; b – сумма пикселей, занимаемых пустой частью слайда [8].

Проверку нормальности распределения полученных данных осуществляли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартная ошибка среднего (SEM). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали t-критерий Стьюдента.

Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое введение CCl_4 в сочетании с этанолом приводило к формированию мультилобулярного ЦП у подопытных животных как молодой, так и зрелой возрастных групп (рис. 1, б). Гистологический анализ выявил признаки воспаления в портальных трактах, характеризующиеся скоплением лимфоцитов и гистиоцитов. Наблюдались фокальные некрозы гепатоцитов, распространяющиеся по периферии долек. В результате обширных некротических изменений формировались разрастания соединительной ткани, образующие капсулы вокруг небольших островков сохранившейся паренхимы, формируя так называемые ложные дольки. Внутри ложных долек обнаруживались как участки свежих некрозов, так и признаки регенерации печеночной ткани. В гепатоцитах ложных долек отмечались признаки дистрофических изменений, включая жировую и гидропическую дистрофию. Встречались аномальные гепатоциты увеличенных размеров с гиперхромными ядрами, а также клетки с пикнотизированными ядрами, свидетельствующие о клеточной гибели. Нарушение балочного строения печеночной ткани приводило к дезорганизации желчных и кровеносных ка-

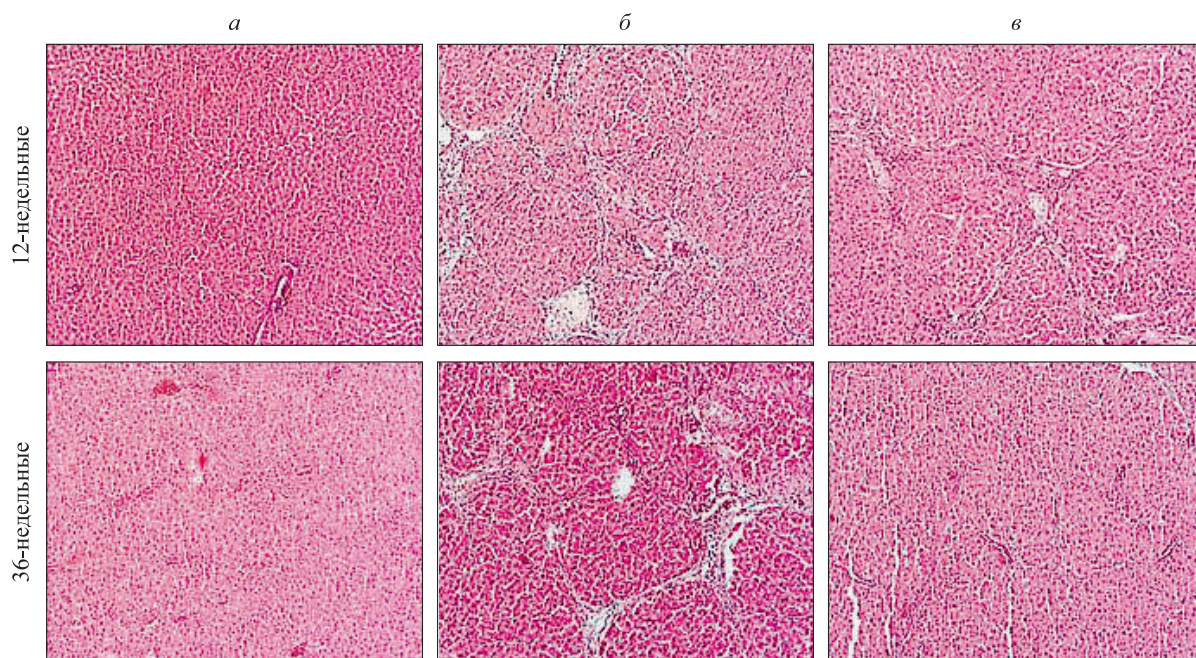


Рис. 1. Печень 12-недельных и 36-недельных самцов крыс Wistar интактного контроля (а), с ЦП (б) и с ЦП, получавших комплексное лечение (в). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100

Fig. 1. The liver of 12-week-old and 36-week-old male Wistar rats of intact control (a), with liver cirrhosis (б) and with liver cirrhosis treated with complex treatment (в). Hematoxylin and eosin staining, ×100

Таблица 1. Количество синусоидных капилляров и площади соединительной ткани в печени самцов крыс Wistar разного возраста

Table 1. The number of sinusoidal capillaries and the area of connective tissue in the liver of male Wistar rats of different ages

Группа	Количество синусоидных капилляров		Площадь соединительной ткани, %	
	12-недельные крысы	36-недельные крысы	12-недельные крысы	36-недельные крысы
Интактный контроль	10,66 ± 0,35	10,40 ± 0,39	6,69 ± 1,11	7,76 ± 2,57
ЦП	6,20 ± 0,42*	8,10 ± 0,34*#	24,97 ± 5,43*	29,76 ± 0,50*
ЦП + терапия	10,00 ± 0,33^	9,67 ± 0,35^	16,57 ± 5,16*^	12,70 ± 1,46^

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы интактного контроля, # – 12-недельных животных той же группы, ^ – группы животных с ЦП.

пилляров, сопровождаемая признаками холестаза (см. рис. 1, б). Несмотря на общую схожесть гистологической картины, степень выраженности патологических изменений в печени была более значительной у 12-недельных крыс по сравнению с 36-недельными особями.

У 12-недельных животных с индуцированным ЦП комплексное лечение, включающее кетансерин, резерпин, фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста гепатоцитов, демонстрировало существенное снижение дистрофических изменений в гепатоцитах, проявляющееся в уменьшении жировой и белковой дистрофии (рис. 1, в). Терапия также приводила к ослаблению воспалительного процесса в печеночной ткани, уменьшению числа погибших гепатоцитов и сокращению площади фиброзной ткани. Визуально отмечалось появление обширных зон печени с нормальной гистологической структурой. Кроме того, наблюдалась стимуляция регенеративных процессов в печени, о чем свидетельствовали увеличение размеров гепатоцитов, гипертрофия ядер и появление двуядерных клеток. У 36-недельных крыс, получавших комплексное лечение на фоне ЦП, была слабо выраженная дольчатость паренхимы печени вследствие незначительного разрастания фиброзной ткани, жировая дистрофия практически не встречалась, воспалительные инфильтраты были единичными (см. рис. 1, в). Таким образом, у животных обеих возрастных групп, получавших терапию, замедлялось прогрессирование патологических изменений в печени – снижалась интенсивность воспалительных и дистрофических процессов, а также ингибировалось отложение фиброзной ткани в паренхиме.

При исследовании микроциркуляторного русла у животных с ЦП также обнаружены патологические изменения. Так, количество синусоидных

капилляров у крыс с ЦП в обеих возрастных группах было статистически значимо меньше, чем у животных контрольной группы того же возраста (табл. 1). Эти изменения были более выражены у 12-недельных, чем у 36-недельных животных. У крыс, получавших комбинированную терапию, количество синусоидных капилляров увеличивалось по сравнению с нелечеными животными с ЦП того же возраста (см. табл. 1).

Интенсивное повреждение гепатоцитов, вызванное СС14 и алкоголем, у 12-недельных крыс приводило к значительному увеличению активности в сыворотке крови ЩФ, АсАТ и АлАТ (в 6,5, 16,5 и 31,0 раза соответственно), содержания общего и прямого билирубина, холестерина (в 5,0, 7,5 и 1,7 раза соответственно) по сравнению с интактными животными (табл. 2). У 36-недельных крыс с ЦП наблюдалось повышение активности ЩФ в 2,6 раза, АсАТ – в 1,4 раза, АлАТ – в 1,5 раза, концентрации прямого билирубина – в 4,0 раза, общего билирубина – в 3,0 раза. Важно отметить, что у 36-недельных крыс с ЦП уровень холестерина практически не менялся. Комбинированная терапия привела к существенному снижению активности сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ у крыс с ЦП обеих возрастных групп, а у 36-недельных крыс наблюдалась нормализация содержания общего и прямого билирубина (см. табл. 2).

Индукция ЦП вызывала значительное увеличение площади соединительной ткани в печени крыс обеих возрастных групп (рис. 2, б, см. табл. 1). Применение комбинированной терапии способствовало ее уменьшению на 22 % у 12-недельных крыс и на 57 % у 36-недельных крыс по сравнению с соответствующими группами нелеченых животных (рис. 2, в, см. табл. 1).

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови самцов крыс Wistar разного возраста

Table 2. Biochemical parameters of blood serum of male Wistar rats of different ages

Показатель	12-недельные крысы			36-недельные крысы		
	Интактный контроль	ЦП	ЦП + терапия	Интактный контроль	ЦП	ЦП + терапия
Активность ЩФ, Ед/л	113,00 ± 10,00	739,00 ± 72,00*	371,00 ± 35,00*,^	94,1 ± 12,82	244,775 ± 88,48*.#	107,14 ± 22,58#
Активность АЛАТ, Ед/л	48,00 ± 5,00	1503,00 ± 144,00*	126,00 ± 13,00*,^	30,8 ± 7,63	47,275 ± 6,91#	36,98 ± 2,53#
Активность АсАТ, Ед/л	154,00 ± 13,00	2534,00 ± 247,00*	389,00 ± 36,0*,^	128,55 ± 14,00	181,775 ± 28,25#	124,8 ± 11,62#
Содержание билирубина прямого, мкмоль/л	0,53 ± 0,06	3,95 ± 0,31*	4,13 ± 0,37*	0,33 ± 0,10	1,35 ± 0,69	0,3 ± 0,05*.#
Содержание билирубина общего, мкмоль/л	1,93 ± 0,18	9,20 ± 0,89*	8,02 ± 0,74*	1,8 ± 0,47	5,23 ± 1,98	1,52 ± 0,34#
Содержание холестерина, мкмоль/л	1,52 ± 0,14	2,61 ± 0,24*	2,91 ± 0,26*	2,97 ± 0,56	2,29 ± 0,25	2,79 ± 0,37

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – группы интактного контроля, # – 12-недельных животных той же группы, ^ – группы животных с ЦП.

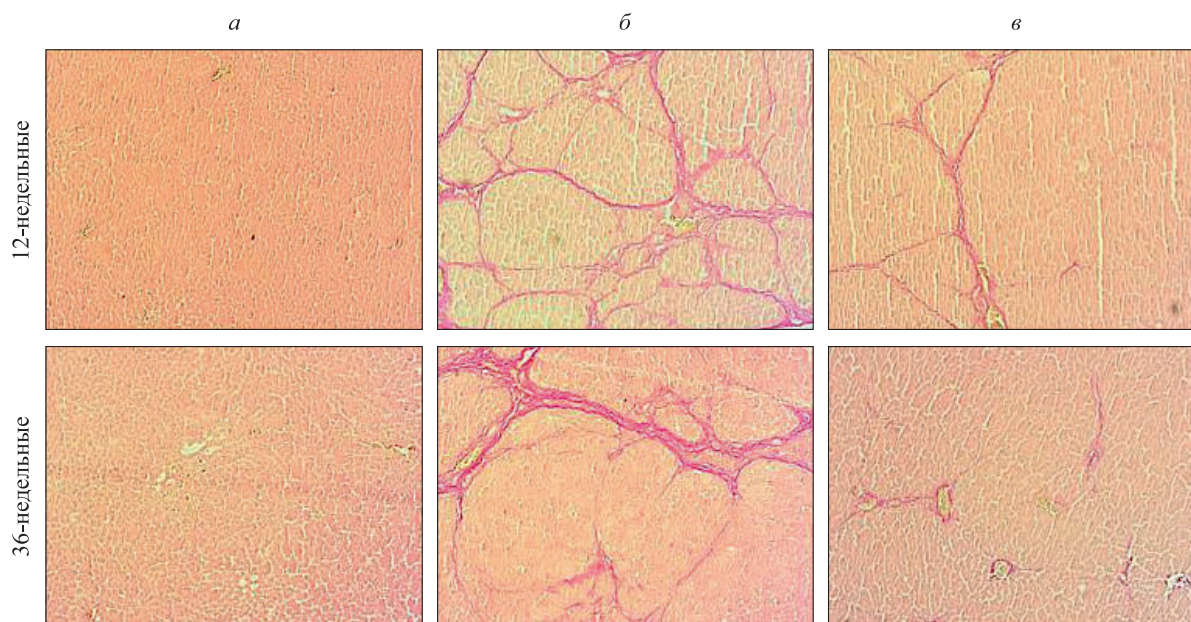


Рис. 2. Печень 12-недельных и 36-недельных самцов крыс Wistar интактного контроля (а), с ЦП (б) и с ЦП, получавших комплексное лечение (в). Окраска пикрофуксином по ван Гизону, увеличение $\times 100$

Fig. 2. The liver of 12-week-old and 36-week-old male Wistar rats of intact control (a), with liver cirrhosis (б) and with liver cirrhosis treated with polytherapy (в). Van Gieson staining, $\times 100$

Обсуждение

ЦП – широко распространенное заболевание во всем мире [11], которое ежегодно уносит около миллиона жизней [12]. В настоящее время лечение ЦП сосредоточено на замедлении его прогрессирования и устранении осложнений. Отказ от алкоголя и соблюдение диеты являются необходимым условием для положительного ответа на проводимую терапию [13, 14]. Единственным эффективным вариантом лечения ЦП для пациентов с печеночной недостаточностью на терминальной стадии является трансплантация печени, которая имеет значительные ограничения, включая нехватку донорских органов, высокий риск отторжения трансплантата, продолжительную иммуносупрессивную терапию и риск развития злокачественных опухолей [15].

Возрастные особенности развития и течения ЦП на сегодняшний день не учитываются ни в одной из схем лечения данной патологии. Согласно методическим рекомендациям по доклиническому исследованию лекарственных средств, в физиологических и фармакологических работах часто используются крысы в возрасте 2–5 месяцев. Важно учитывать, что физиологическое состояние взрослых крыс может меняться в зависимости от их точного возраста, что способно сказываться на итогах экспериментов [16]. В предыдущем исследовании мы показали, что изменения в организме, происходящие с возрастом на клеточном и биохимическом уровнях, определяют повышенную предрасположенность к развитию хронических заболеваний печени [17]. Кроме того, мы обнаружили, что кетансерин обладает антифибротической активностью, при этом у старых крыс эффекты препарата были более выражены, чем у молодых [8]. Установлено, что применение симпатолитика резерпина при легочном фиброзе приводит к уменьшению инфильтрации ткани воспалительными клетками и препятствует отложению соединительной ткани в паренхиме легких у мышей в условиях введения блеомицина [18]. Фактор роста гепатоцитов подавляет апоптоз гепатоцитов, но способствует апоптозу миофибробластов, ответственных за фиброз тканей [19]. Печень известна своей высокой регенеративной способностью посредством пролиферации гепатоцитов, однако при хроническом повреждении пролиферация гепатоцитов истощается. F. Rizvi с соавторами в качестве терапевтического средства для ускорения преобразования билиарных эпителиальных клеток в гепатоциты показали эффективность фактора роста эндотелия сосудов [20]. Исходя из вышеизложенного, нами разработан комплексный терапевтический подход к лечению

ЦП, основанный на последовательной коррекции ключевых патологических механизмов: купировании воспалительного процесса, редукции фиброза, стимуляции ангиогенеза и активации неогенеза гепатоцитов. Новизна предложенного метода заключается в комбинированном и последовательном применении кетансерина, резерпина, фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста гепатоцитов в терапии экспериментального ЦП у крыс разных возрастных групп. На модели токсического ЦП у 12-недельных крыс нами показано, что такая комплексная терапия оказывает выраженное противовоспалительное, антифибротическое действие, происходит восстановление функции печени [9, 21]. Дальнейший научный интерес заключался в сравнении эффективности нового способа лечения ЦП у крыс более старшего возраста с ранее полученными результатами у молодых животных.

Сравнительное исследование гистологических параметров выявило возрастные различия в течении токсического ЦП. В частности, у 12-недельных крыс наблюдалась более выраженная воспалительная реакция, а также более значительные повреждения сосудов, гепатоцитов и других структур печени по сравнению с 36-недельными крысами (см. рис. 1). Формирование ЦП сопровождалось замещением функциональной паренхимы печени фиброзной тканью. Гистологическое исследование образцов печени, окрашенных по методу ван Гизона, показало увеличение площади соединительной ткани почти в 4 раза по сравнению с интактным контролем у животных обеих возрастных групп (см. рис. 2, табл. 1). Кроме того, значительное повреждение гепатоцитов под воздействием токсических факторов отразилось на биохимических показателях крови у крыс обеих возрастных групп: наблюдалось повышение активности АсАТ, АлАТ, ЩФ, уровня общего и прямого билирубина относительно интактного контроля, причем эти изменения были более выражены у 12-недельных крыс, чем у 36-недельных (см. табл. 2).

Известно, что этанол и другие гепатотоксичные факторы негативно влияют на микроциркуляцию в печени, вызывая структурные изменения в синусоидных капиллярах [22]. Прогрессирующий фиброз приводит к ремоделированию сосудистой сети и дефенестрации синусоидов, что ухудшает газообмен, фильтрацию и кровоснабжение печени [23, 24]. Токсическое воздействие CCl_4 и этилового спирта на капилляры печени приводило к уменьшению количества синусоидных капилляров у 12-недельных (на 42 %) и 36-недельных крыс (на 22 %) по сравнению с

контрольными животными соответствующего возраста (см. табл. 1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженном повреждении печени под воздействием CCl_4 и этанола у 12-недельных крыс по сравнению с 36-недельными животными. Это может быть объяснено гормональными изменениями, происходящими в организме с возрастом: снижается уровень половых гормонов [25], которые принимают участие в регуляции биохимических процессов в печени [26]. Следует отметить, что возраст животных является критическим фактором при моделировании ЦП, влияя на скорость фиброгенеза, выраженность воспаления, способность к регенерации и ответ на токсические воздействия [17, 27]. Поэтому при разработке терапевтических подходов перспективно проводить исследования на животных разных возрастных групп.

Далее мы изучили влияние политерапии на измененные морфофункциональные показатели печени при циррозе. Полученные результаты убедительно продемонстрировали, что поликомпонентная терапия экспериментального ЦП в обеих возрастных группах приводила к значительному снижению выраженности жировой и белковой дистрофии гепатоцитов, а также к ослаблению интенсивности воспалительной инфильтрации паренхимы печени. Отмечалось уменьшение образования соединительной ткани в печени у 12-недельных животных на 22 % и у 36-недельных крыс на 57 % по сравнению с животными соответствующих возрастных групп с ЦП без лечения (см. табл. 1). При этом наблюдалось усиление процессов регенерации печеночных клеток, что подтверждается наличием крупных гепатоцитов с гипертрофией ядер и увеличением числа двуядерных клеток. В обеих возрастных группах животных, получавших поликомпонентную терапию, увеличивалось количество синусоидных капилляров в печени по сравнению с животными соответствующего возраста с ЦП без лечения (см. табл. 1). Кроме того, под влиянием политерапии происходила нормализация функционального состояния печени: значительно снижалась активность сывороточных ЩФ, АсАТ и АлАТ, а у 36-недельных крыс еще и нормализовалось содержание общего и прямого билирубина (см. табл. 2).

Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что предложенная терапия демонстрирует противовоспалительный и антифибротический эффекты, стимулирует процессы регенерации в печени.

Заключение

В ходе экспериментов на модели ЦП у крыс разных возрастных групп установлено, что патологические изменения в печени проявляются по-разному в зависимости от возраста, а комплексное лечение оказывает выраженное противовоспалительное и антифибротическое действие, стимулирует рост новых сосудов и образование новых гепатоцитов в печени, что способствует восстановлению ее функций. Важно отметить, что у 36-недельных крыс политерапия продемонстрировала более выраженный терапевтический эффект, чем у 12-недельных.

Список литературы / References

1. Wang W., Zhuang Z., Song Z., Zhao Y., Huang T. Sleep patterns, genetic predisposition, and risk of chronic liver disease: A prospective study of 408,560 UK Biobank participants. *J. Affect. Disord.* 2024;352: 229–236. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.010
2. 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
3. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The burden of hepatic 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
4. Nishikawa K., Osawa Y., Kimura K. Wnt/ β -catenin signaling as a potential target for the treatment of liver cirrhosis using antifibrotic drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(10):3103. doi: 10.3390/ijms19103103
5. Tsochatzis E.A., Bosch J., Burroughs A.K. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014;383(9930):1749–1761. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5
6. Tian S., Guo, G., Zhou X., Liu Y., Jia G., Zheng L., Cui L., Wang K., Zhang M., Sun K., Ma S., Yang C., Zhou X., Guo C., Shang Y., Han Y. Identifying optimal candidates for autologous peripheral blood stem cell therapy in patients with decompensated liver cirrhosis: a prognostic scoring system. *Stem. Cell Res. Ther.* 2024;15(1):8. doi: 10.1186/s13287-023-03622-y
7. Dwyer B.J., Macmillan M.T., Brennan P.N., Forbes S.J. Cell therapy for advanced liver diseases: Repair or rebuild. *J. Hepatol.* 2021;74(1):185–199. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.014
8. Philips C.A., Augustine P., Ahamed R., Rajesh S., George T., Valiathan G.C., John S.K. Role of granulocyte colony-stimulating factor therapy in cirrhosis, 'Inside any deep asking is the answering'. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2019;7(4):371–383. doi: 10.14218/JCTH.2019.00034
9. Пан Э.С., Пахомова А.В., Ермакова Н.Н., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Жукова М.А., Сандрикина Л.А., Путрова О.Д., Когай Л.В., Першина О.В., Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Возрастные

особенности эффектов кетансерина при экспериментальном циррозе печени. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2022;174(8):166–171. doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-8-166-171

Pan E.S., Pakhomova A.V., Ermakova N.N., Afanas'ev S.A., Rebrova T.Yu., Zhukova M.A., Sandrikinina L.A., Putrova O.D., Kogai L.V., Pershina O.V., Dygai A.M., Skurikhin E.G. Age-related feature of ketanserin effects in experimental liver cirrhosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2022;174(2):205–209. doi: 10.1007/s10517-023-05674-9

9. Пахомова А.В., Пан Э.С., Ермакова Н.Н., Першина О.В., Сандрикина Л.А., Жукова М.А., Когай Л.В., Крупин В.А., Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Способ лечения цирроза печени. Пат. РФ № 2800017; опублик. 14.07.2023.

Pakhomova A.V., Pan E.S., Ermakova N.N., Pershina O.V., Sandrikinina L.A., Zhukova M.A., Kogai L.V., Krupin V.A., Dygai A.M., Skurikhin E.G. Method of treating liver cirrhosis. Patent RF № 2800017; published 14.07.2023. [In Russian].

10. Плотников М.Б., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Шаманаев А.Ю., Фомина Т.И. Параметры капиллярной сети коры головного мозга крыс линии SHR в периоды развития артериальной гипертензии и стабильно высокого артериального давления. *Рос. физиол. ж.* 2016;102(5):558–566.

Plotnikov M.B., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Sidekhnemova A.V., Shamanaev A.Yu., Fomina T.I. Parameters of cerebral cortex capillary network in SHR rats during the development of arterial hypertension and stable high blood pressure. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology (J. Evol. Biochem. Physiol.)*. 2016;102(5):558–566. [In Russian].

11. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X

12. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014

13. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306–333. doi: 10.1002/hep.30866

14. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaka Y., Ueno Y., Ogawa K., Kawaguchi T., Kurosaki M., Sakaida I., Shimizu M., Taniai M., Terai S., Nishikawa H., Hiasa Y., Hidaka H., Miwa H., Chayama K., Enomoto N., Shimosegawa T., Takehara T., Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *J. Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. doi: 10.1007/s00535-021-01788-x

15. Marroni C.A., Fleck A.M. Jr, Fernandes S.A., Galant L.H., Mucenic M., de Mattos Meine M.H., Marriante-Neto G., Brandão A.B.M. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(26):2785–2805. doi: 10.3748/wjg.v24.i26.2785

16. Sudakov S.K., Alekseeva E.V., Nazarova G.A., Bashkatova V.G. Age-related individual behavioural characteristics of adult Wistar rats. *Animals (Basel)*. 2021;11(8):2282. doi: 10.3390/ani11082282

17. Першина О.В., Узьянбаев И.А., Пахомова А.В., Пан Э.С., Когай Л.В., Ермакова Н.Н., Сандрикина Л.А., Курбатов Б.К., Крупин В.А. Стволовые и прогениторные клетки и функциональная активность печени крыс Вистар разного возраста. *Сиб. науч. мед. ж.* 2024;44(5):95–103. doi: 10.18699/SSMJ20240511

Pershina O.V., Uzyanbaev I.A., Pakhomova A.V., Pan E.S., Kogai L.V., Ermakova N.N., Sandrikinina L.A., Kurbatov B.K., Krupin V.A. Stem and progenitor cells and functional activity of the liver of wistar rats of different ages. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):95–103. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240511

18. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Крупин В.А. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения. М.: РАН, 2018. 200 с.

Dygai A. M., Skurikhin E.G., Krupin V.A. Pulmonary fibrosis and stem cells: new treatment approaches. Moscow: RAN, 2018. 200 p. [In Russian].

19. Nakamura T., Sakai K., Nakamura T., Matsumoto K. Hepatocyte growth factor twenty years on: Much more than a growth factor. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;(Suppl. 1):188–202. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06549.x

20. Rizvi F., Lee Y.R., Diaz-Aragon R., Bawa P.S., So J., Florentino R.M., Wu S., Sarjoo A., Truong E., Smith A.R., Wang F., Everton E., Ostrowska A., Jung K., Tam Y., Muramatsu H., Pardi N., Weissman D., Soto-Gutierrez A., Shin D., Gouon-Evans V. VEGFA mRNA-LNP promotes biliary epithelial cell-to-hepatocyte conversion in acute and chronic liver diseases and reverses steatosis and fibrosis. *Cell Stem. Cell*. 2023;30(12):1640–1657.e8. doi: 10.1016/j.stem.2023.10.008

21. Ермакова Н.Н. Патогенетическое обоснование использования симпатолитика в регуляции стволовых клеток и стимуляции регенерации при экспериментальной патологии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2022.

Ermakova N.N. Pathogenetic rationale for the use of sympatholytics in the regulation of stem cells and stimulation of regeneration in experimental pathology.: Abstract of thesis ... doct. med. sci. Tomsk, 2022. [In Russian].

22. Maeso-Díaz R., Ortega-Ribera M., Fernández-Iglesias A., Hide D., Muñoz L., Hessheimer A.J., Vila S., Francés R., Fondevila C., Albillos A., Peral-

- ta C., Bosch J., Tacke F., Cogger V.C., Gracia-Sancho J. Effects of aging on liver microcirculatory function and sinusoidal. *Aging Cell*. 2018;17(6):e12829. doi: 10.1111/ace1.12829
23. Raskopf E., Gonzalez Carmona M.A., van Cayzeele C.J., Strassburg C., Sauerbruch T., Schmitz V. Toxic damage increases angiogenesis and metastasis in fibrotic livers via PECAM-1. *BioMed Res. Int*. 2014;2014:712893. doi: 10.1155/2014/712893
24. Wake K., Sato T. "The Sinusoid" in the liver: lessons learned from the original definition by Charles Sedgwick Minot (1900). *Anat. Rec.* 2015;298(12):2071–2080. doi: 10.1002/ar.23263
25. Maliković J., Feyissa D.D., Kalaba P., Marouf B.S., Höger H., Hartmann M.F., Wudy S.A., Schuler G., Lubec G., Aradska J., Korz V. Age and cognitive status dependent differences in blood steroid and thyroid hormone concentrations in intact male rats. *Behav. Brain Funct.* 2019;15(1):1–10. doi: 10.1186/s12993-019-0161-3
26. Kasarinaite A., Sinton M., Saunders P.T.K., Hay D.C. The influence of sex hormones in liver function and disease. *Cells*. 2023;12(12):1604. doi: 10.3390/cells12121604
27. Zhang G., Cui R., Kang Y., Qi C., Ji X., Zhang T., Guo Q., Cui H., Shi G. Testosterone propionate activated the Nrf2-ARE pathway in ageing rats and ameliorated the age-related changes in liver. *Sci. Rep.* 2019;9(1):18619. doi: 10.1038/s41598-019-55148-0

Сведения об авторах:

Пахомова Ангелина Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-0725-1323,

e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Першина Ольга Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0468-0272, e-mail: ovpershina@gmail.com

Пан Эдгар Сергеевич, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2163-7647, e-mail: artifexpan@gmail.com

Сандрикина Любовь Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: ermolaeva_la@mail.ru

Крупин Вячеслав Андреевич, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8263-7184, e-mail: vakrupin88@gmail.com

Когай Лена Владимировна, к.м.н., ORCID: 0009-0004-3332-6194, e-mail: kogay-lena@mail.ru

Позднякова Надежда Валерьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0819-2882, e-mail: alfa459@mail.ru

Узянбаев Ильдар Ахметович, ORCID: 0000-0003-1878-4993, e-mail: wertyg233@gmail.com

Information about the authors:

Angelina V. Pakhomova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0725-1323,

e-mail: angelinapakhomova2011@gmail.com

Olga V. Pershina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0468-0272, e-mail: ovpershina@gmail.com

Edgar S. Pan, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2163-7647, e-mail: artifexpan@gmail.com

Liubov A. Sandrikina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: ermolaeva_la@mail.ru

Viacheslav A. Krupin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8263-7184, e-mail: vakrupin88@gmail.com

Lena V. Kogai, candidate of medical sciences, ORCID: 0009-0004-3332-6194, e-mail: kogay-lena@mail.ru

Nadezhda V. Pozdnyakova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0819-2882, e-mail: alfa459@mail.ru

Ildar A. Uzianbaev, ORCID: 0000-0003-1878-4993, e-mail: wertyg233@gmail.com

Поступила в редакцию 10.07.2025

После доработки 17.12.2025

После повторной доработки 11.02.2026

Принята к публикации 11.02.2026

Received 10.07.2025

Revision received 17.12.2025

Second revision received 11.02.2026

Accepted 11.02.2026

Оценка выявления нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл

И.В. Петров^{1,2}, М.А. Пяташина¹, Н.Г. Соколова³, Л.В. Петрова^{2,3}, А.А. Альмухаметов^{1,4}, Э.В. Севастьянова⁵

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36

² Марийский государственный университет
424000, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1

³ Республиканский противотуберкулезный диспансер
424037, г. Йошкар-Ола, ул. Больничная, 22

⁴ Казанский государственный медицинский университет Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

⁵ Центральный НИИ туберкулеза
107564, г. Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Нетуберкулезные микобактерии, повсеместно распространенные микроорганизмы, являются естественными обитателями окружающей среды и обнаруживаются в почве, воде и водных аэрозолях, пыли. Таким образом, контакт человека и нетуберкулезных микобактерий – это распространенное и практически неизбежное явление, но при этом имеются эпидемиологические особенности географической вариативности, заключающиеся в видовом разнообразии микобактерий, выделяемых в клиническом материале. Цель исследования – оценка выявления нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл при оказании медицинской помощи. **Материал и методы.** Выполнено эпидемиологическое описательно-оценочное исследование среди пациентов, обратившихся в медицинские организации Республики Марий Эл, за период 2015–2023 гг. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). **Результаты и их обсуждение.** Структура биологического материала, полученного от пациентов с нетуберкулезными микобактериями, характеризовалась преобладанием мокроты (96,8 %). При анализе количества больных в динамике установлен рост в 4,9 раза. Среди пациентов преобладали мужчины (53,4 %), городские жители (61,2 %). Неоднократным выделением характеризовались 31,3 % человек. Средний возраст лиц с выделением нетуберкулезных микобактерий составил 58 лет. Микобактериоз установлен у 81 пациента (18,4 %), возбудителями в большинстве случаев являлись *Micobacterium intracellulare* (44,4 %) и *M. avium* (27,2 %). В структуре видового разнообразия среди всех обследованных установлено преобладание *M. gordonae* (28,5 %), *M. intracellulare* (21,0 %) и *M. avium* (14,4 %). У 19 лиц выявлено последовательное или одновременное выделение разных видов. Среди городских жителей установлено преобладание *M. gordonae* (26,1 %), *M. intracellulare* (13,8 %) и *M. avium* (11,1 %), среди сельских – *M. intracellulare* (19,4 %), *M. gordonae* (16,4 %) и *M. avium* (12,3 %). **Заключение.** Нетуберкулезные микобактерии, выделяемые от населения Республики Марий Эл, в большинстве случаев относятся к группе медленно растущих микобактерий, преобладают среди мужчин, городских жителей, в возрастной когорте 50–60 лет.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы, встречаемость, микробиологическая диагностика, микобактериальная инфекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Петров И.В., e-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

Для цитирования. Петров И.В., Пяташина М.А., Соколова Н.Г., Петрова Л.В., Альмухаметов А.А., Севастьянова Э.В. Оценка выявления нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):128–137. doi: 10.18699/SSMJ20260214

Assessment of the detection of non-tuberculous mycobacteria in the Republic of Mari El

I.V. Petrov^{1,2}, M.A. Patyashina¹, N.G. Sokolova³, L.V. Petrova^{2,3}, A.A. Almukhametov^{1,4}, E.V. Sevastyanova⁵

¹ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Minzdrav of Russia
420012, Kazan, Butlerova st., 36

² Mari State University
424000, Yoshkar-Ola, Lenina sq., 1

³ Republican Tuberculosis Dispensary
424037, Yoshkar-Ola, Bolnichnaya st., 22

⁴ Kazan State Medical University of Minzdrav of Russia
420012, Kazan, Butlerova st., 49

⁵ Central Research Institute of Tuberculosis
107564, Moscow, Yauzskaya aly., 2

Abstract

Non-tuberculous mycobacteria, ubiquitous microorganisms, are natural inhabitants of the environment and can be found in soil, water, and water-based aerosols and dust. Therefore, human contact with non-tuberculous mycobacteria is a common and almost inevitable occurrence, but there are also epidemiological differences in geographical variability, which are reflected in the species diversity of mycobacteria isolated from clinical samples. The aim of the study is to assess the detection of non-tuberculous mycobacteria in the Republic of Mari El during medical care. **Material and methods.** An epidemiological descriptive and evaluative study was conducted among patients who visited medical organizations in the Republic of Mari El during the period 2015–2023. Statistical analysis was performed using the StatTech v. 4.8.0 program (developed by StatTech LLC, Russia). **Results and discussion.** The structure of the biological material obtained from patients with non-tuberculous mycobacteria was characterized by a predominance of sputum (96.8 %). When analyzing the number of patients over time, a 4.9-fold increase was observed. Men (53.4 %) and urban residents (61.2 %) were predominant among the patients. A total of 31.3 % of patients had repeated excretions. The average age of individuals with non-tuberculous mycobacteria was 58 years. Mycobacteriosis was detected in 81 patients (18.4 %), with *Mycobacterium intracellulare* (44.4 %) and *M. avium* (27.2 %) being the most common pathogens. In the structure of species diversity, *M. gordonae* (28.5 %), *M. intracellulare* (21.0 %), and *M. avium* (14.4 %) were found to predominate among all the individuals examined. In 19 individuals, different species were detected sequentially or simultaneously. Among urban residents, *M. gordonae* (26.1 %), *M. intracellulare* (13.8 %), and *M. avium* (11.1 %) prevailed, while among rural residents, *M. intracellulare* (19.4 %), *M. gordonae* (16.4 %), and *M. avium* (12.3 %) prevailed. **Conclusions.** Non-tuberculous mycobacteria isolated from the population of the Republic of Mari El are mostly slow-growing mycobacteria, and they predominate among men, urban residents, and the 50–60 age group.

Key words: non-tuberculosis mycobacteria, mycobacteriosis, occurrence, microbiological diagnostics, mycobacterial infection.

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

Correspondence author. Petrov I.V., e-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

Citation. Petrov I.V., Patyashina M.A., Sokolova N.G., Petrova L.V., Almukhametov A.A., Sevastyanova E.V. Assessment of the detection of non-tuberculous mycobacteria in the Republic of Mari El. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):128–137. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260214

Введение

Нетуберкулезные микобактерии (НТМ), повсеместно распространенные микроорганизмы, являются естественными обитателями окружающей среды и обнаруживаются в почве, воде и водных аэрозолях, пыли [1, 2]. Таким образом,

контакт человека с НТМ – это распространенное и практически неизбежное явление, но при этом имеются эпидемиологические особенности географической вариативности, заключающиеся в видовом разнообразии НТМ, выделяемых в клиническом материале [3–5]. Например, в

2014–2018 гг. в Новосибирской области наиболее часто от пациентов выделялся *Mycobacterium fortuitum*, а в Томской области – *M. intracellulare* [6]. Хотя патогенность НТМ для человека в целом оценивается как низкая, известны работы, указывающие на рост частоты выделения НТМ из биологического материала человека, что можно оценивать как потенциал данных микобактерий в роли возможных патогенных микроорганизмов, а также на рост заболеваемости микобактериозами легких [7–9]. Особый интерес представляет тот факт, что эти изменения отмечаются в регионах, где наблюдается снижение заболеваемости туберкулезом [2, 10]. Совершенствование методов лабораторной медицины может быть причиной роста выявления НТМ [11].

Цель исследования – оценка выявления нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл у человека при оказании медицинской помощи.

Материал и методы

Проведено эпидемиологическое описательно-оценочное исследование встречаемости НТМ среди пациентов ($n = 27\ 851$), обратившихся в медицинские организации Республики Марий Эл противотуберкулезной службы и общей лечебной сети, за период 2015–2023 гг. Исследование одобрено комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России от 13 июня 2024 года № 03/06. Биологический материал пациентов был направлен в бактериологическую лабораторию ГБУ Республики Марий Эл «Республиканский противотуберкулезный диспансер» с целью исключения туберкулеза. Из всей группы обследованных лиц у 1,6 % (438/27851) выделены культуры НТМ. В структуре числа анализов микобактерии выделены в 9,3 % случаев (10144/108380), из них доля НТМ составила 8,6 % (872/10144). Среди лиц с НТМ в городских условиях проживали 268 человек (61,2 %), в сельской местности – 170 (38,8 %). За исследованный период у 81 человека (18,5 % от лиц с НТМ) установлен диагноз «микобактериоз» на основании сочетания клинических (наличие симптомов заболевания легких, наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при компьютерной томографии мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами, обоснованное должным образом исключение иных диагнозов) и микробиологических критериев (более двух положительных посевов мокроты

на НТМ из разных проб, один положительный посев на НТМ бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов, гистопатологические изменения в трансbronхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или наличие кислотоустойчивых микобактерий) при положительном посеве на НТМ). Под «клинически значимыми НТМ» мы понимали возбудителей, вызывающих микобактериоз у человека, под «колонизацией» – присутствие и размножение микроорганизмов в различных отделах организма человека без клинических и иммунологических проявлений [12], под «транзитными микроорганизмами» – кратковременное носительство НТМ (однократное выделение).

Культуры НТМ получены в жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 в системе BACTEC MGIT (Becton, Dickinson and Company, США) с предварительной обработкой диагностического материала реагентом BBL MycoPrep (Becton, Dickinson and Company) и на плотных питательных средах Левенштейна – Йенсена и Финна-П с предварительной обработкой материала 10%-м Na_3PO_4 . Первичную идентификацию выделенных культур проводили с использованием иммунохроматографического теста BD MGIT™ TBc Identification Test (Becton, Dickinson and Company), микроскопического исследования препаратов культур с окраской по Цилю – Нильсену, в ряде случаев применяли исследование ДНК выделенных штаммов методом ПЦР в реальном времени на наличие маркеров микобактерий туберкулеза. Для контроля контаминации использовали посев культуры на кровяной агар. Видовую идентификацию микобактерий осуществляли с использованием ДНК-стриповой технологии, основанной на множественной обратной гибридизации с ДНК-зондами: тест-системы для идентификации НТМ GenoType® Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия).

Также были использованы рентгенография грудной клетки (цифровая или аналоговая), спиральная компьютерная томография, УЗИ легких и органов средостения. Нами рассчитана заболеваемость микобактериозами в Республике Марий Эл, а также использованы данные по заболеваемости туберкулезом государственных докладов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Марий Эл.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Категориальные

Таблица 1. Количество обследованных пациентов на туберкулез, лица с выделением микобактерий и выявленные лица с НТМ за 2015–2023 годы, n**Table 1.** Number of patients examined for tuberculosis, individuals with mycobacterial excretion, and individuals detected with non-tuberculous mycobacteria, 2015–2023, n

Год	Всего обследовано пациентов	Пациенты с микобактериями туберкулеза	Пациенты с выделением НТМ		
			Всего	Городские жители	Сельские жители
2015	3749	230	22	8	14
2016	3602	226	32	22	10
2017	3545	236	40	23	17
2018	3411	211	35	17	18
2019	3602	184	42	32	10
2020	2493	124	42	29	13
2021	2280	100	49	28	21
2022	2386	137	67	37	30
2023	2783	150	107	71	36

данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95%-е доверительные интервалы (95 % ДИ) для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описаны с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % ДИ. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, – с использованием U-критерия Манна – Уитни, трех и более групп – с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

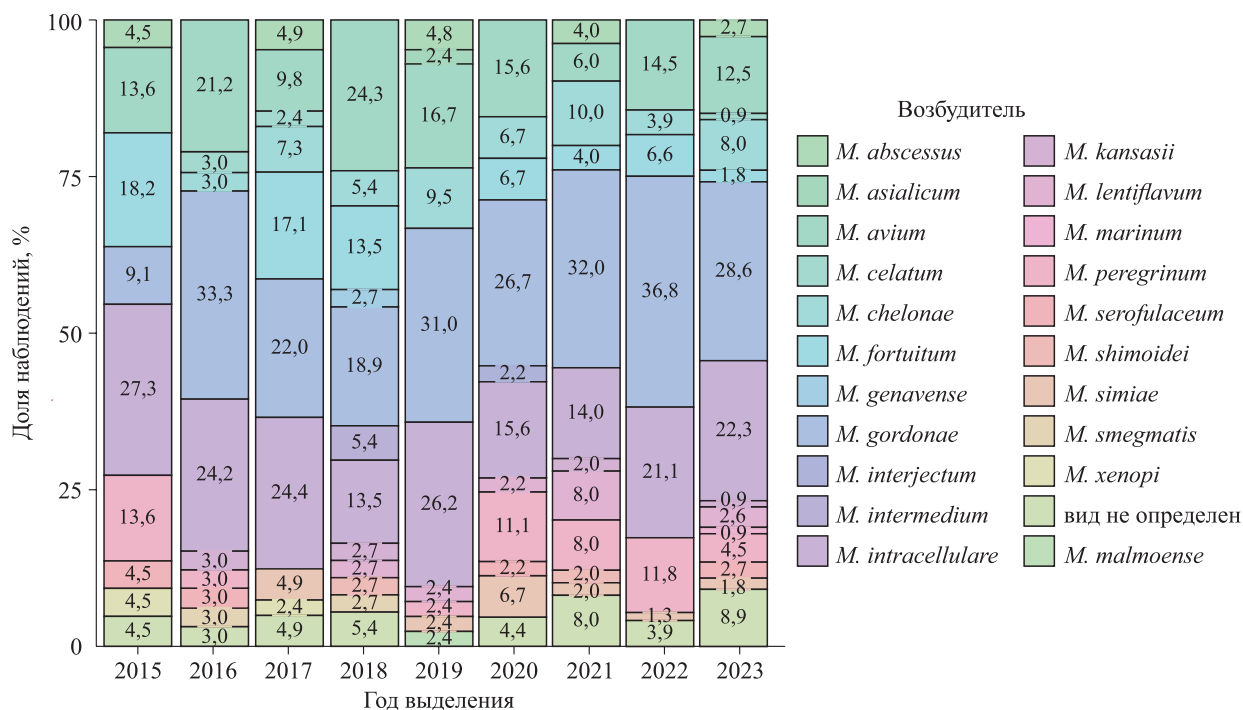
Среди пациентов преобладали мужчины ($n = 234$, 53,4 %). Неоднократное выделение отмечено у 137 (31,3 %) (75 женщин (54,7 %), 62 мужчины (45,3 %)), однократное – у 301 человека (68,7 %). Структура биологического материала, полученная от пациентов с нетуберкулезными микобактериями, характеризовалась преобладанием мокроты (96,8 %). Средний возраст лиц с выделением культур НТМ составил 58 лет, женщины были старше мужчин (64 и 57 лет соответственно, $p < 0,001$). Средний возраст лиц с неоднократным выделением НТМ был в 1,1 раза

больше, чем пациентов с однократным выделением (соответственно 62 и 58 лет, $p > 0,05$), с 2015 по 2023 г. он увеличился в 1,3 раза (49,5 и 65 лет соответственно, $p = 0,006$). При сравнении возраста выделения НТМ в зависимости от возбудителя не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,557$).

Из 438 пациентов с выделением НТМ диагноз микобактериоз был установлен в 81 (18,5 %) случае (33 (40,7 %) мужчины и 48 (59,3 %) женщин, $p = 0,011$), 6 пациентов (1,4 %) имели ВИЧ-положительный статус. Обнаружен один случай микобактериоза, вызванного двумя видами НТМ (*M. avium* + *M. interjectum*), у городского жителя, два случая туберкулеза и микобактериоза у сельских жителей; выявлено 20 пациентов с туберкулезом и колонизацией НТМ, из них 7 – в городе, 13 – в сельской местности.

Количество лиц с выделением микобактерий за 9 лет остается стабильным (2015 г. – 252, 2023 г. – 257 человек); число пациентов, от которых получены НТМ, увеличилось в 4,9 раза ($p < 0,05$), среди горожан и сельских жителей – в 8,9 и 2,6 раза соответственно ($p = 0,033$) (табл. 1).

За исследованный период среди лиц с выделением НТМ изменилась этиологическая структура: уменьшилась доля микобактериоза, вызванного *M. abscessus* (на 1,8 %, с 1/22 до 3/112), *M. avium* (на 1,1 %, с 3/22 до 14/112), *M. intracellulare* (на 5 %, с 6/22 до 25/112), *M. peregrinum* (на 9,1 %, с 3/22 до 5/112), *M. scrofulaceum* (на 1,8 %, с 1/22 до 3/112), *M. fortuitum* (на 16,4 %, с 4/22 до 2/112); возросла доля *M. chelonae* (на 8 %, с 0 до



Динамика выделения нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл за 2015–2023 гг., %. Из 438 пациентов 19 лиц характеризовались выделением разных видов НТМ с различной кратностью, для наглядного представления информации о видовом разнообразии доля подсчитана от числа пациентов в зависимости от количества выделенных видов

Dynamics of non-tuberculous mycobacteria isolation in the Mari El Republic from 2015 to 2023 (%). Of 438 patients, 19 individuals were characterized by the isolation of different types of non-tuberculous mycobacteria with varying frequency; for a clear presentation of information on species diversity, the proportion was calculated from the number of patients depending on the number of isolated species.

9/112), *M. gordonae* (на 19,5 %, с 2/22 до 32/112), *M. lentiflavum* (на 3,6 %, с 0 до 4/112) (рисунок). При оценке возбудителя в зависимости от года выделения установлены статистически значимые различия ($p = 0,006$).

Анализ рассчитанных нами показателей заболеваемости микобактериозом органов дыхания позволил установить, что прирост составил 238,2 % (с 1,02 до 3,45 на 100 тысяч населения, $p > 0,05$). При этом заболеваемость туберкулезом несколько уменьшилась (на 32 %, с 47,7 до 32,4 на 100 тысяч населения, $p > 0,05$). Среднегодовой уровень заболеваемости туберкулезом (38,2 на 100 тысяч населения) был в 28,8 раза выше аналогичного показателя заболеваемости микобактериозом за 2015–2023 гг. (1,33 на 100 тысяч населения) [13]. При анализе видового разнообразия установлено преобладание медленно-растущих НТМ: *M. gordonae* (129/452, 28,5 %), *M. intracellulare* (95/452, 21 %) и *M. avium* (65/452, 14,4 %) (табл. 2).

В настоящее время около одной трети идентифицированных видов НТМ считаются клинически значимыми. Среди медленно-растущих видов НТМ, часто вызывающих микобактериоз легких, выделяют *M. avium complex*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, среди быстро-растущих – *M. abscessus* spp., *M. fortuitum* [14]. В большинстве случаев в Республике Марий Эл микобактериоз был вызван медленно-растущими НТМ – *M. intracellulare* ($n = 36$; 44,4 %) и *M. avium* ($n = 22$; 27,2 %). При оценке установленного диагноза микобактериоз в зависимости от возбудителя выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,001$): *M. avium* – *M. gordonae*; *M. chelonae*, *M. gordonae* – *M. fortuitum*; *M. fortuitum* – *M. intracellulare*, *M. abscessus*; *M. fortuitum* – *M. intracellulare*, *M. intracellulare* + *M. avium*, *M. avium*; *M. fortuitum* – *M. intracellulare*, *M. avium*; *M. fortuitum* – *M. peregrinum*, *M. chelonae*; *M. gordonae* – *M. intracellulare*, *M. chelonae*; *M. gordonae* – *M. peregrinum*; *M. intracellulare*, *M. abscessus* – *M. peregrinum*; *M. intracellulare*, *M. intracellulare* + *M. avium*, *M. avium* – *M. peregrinum*; *M. intracellulare*,

M. avium – *M. peregrinum*; *M. peregrinum* – *M. peregrinum*, *M. chelonae*). Из 438 лиц 19 характеризовались последовательным ($n = 14$) или одновременным ($n = 5$) выделением разных видов НТМ (табл. 3).

При сравнении кратности выделения НТМ в зависимости от возбудителя установлены статистически значимые различия: *M. avium* – *M. gordonae* ($p = 0,009$), *M. gordonae* – *M. intracellulare* ($p = 0,011$). Данный факт может указывать на возможные риски развития микобактериоза в зависимости от колонизации и требует углубленной оценки. Среди городских жителей было обнаружено преобладание *M. gordonae* ($n = 70$; 26,1 %), *M. intracellulare* ($n = 37$; 13,8 %) и *M. avium* ($n = 30$; 11,1 %), среди сельских – *M. intracellulare* ($n = 33$; 19,4 %), *M. gordonae* ($n = 28$; 16,4 %) и *M. avium* ($n = 21$; 12,3 %) ($p = 0,030$). Полученные результаты могут указывать на региональные особенности в зависимости от места проживания (частный дом/квартира), от характера экономической занятости (работа в закрытом помещении/контакт в естественными факторами окружающей среды) и т. д., что требует дополнительных исследований.

Обсуждение

Проведенное исследование было ограничено территорией Республики Марий Эл. Поскольку НТМ имеют географические особенности распространения, мы сравнили полученные результаты с данными работ, проведенных в регионах Российской Федерации. В Республике Марий Эл среди лиц, выделявших НТМ, преобладали мужчины (57 %), пациенты возрастной группы 55–64 лет. Наиболее часто встречались медленно растущие НТМ ($n = 51$; 78,5 %), в структуре неоднократно выделенных преобладали *M. intracellulare*, среди однократного выделения – *M. gordonae* [15]. Исследование, посвященное микобактериозам двух субъектов Российской Федерации (Республика Марий Эл и Владимирская область), позволило установить, что в гендерной структуре преобладали мужчины (58,1 %), средний возраст пациентов составил 56,5 года, в большинстве случаев микобактериоз легких был вызван *M. avium complex* (76 %). *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. abscessus*, *M. smegmatis* и *M. mucogenicum* не встречались среди пациентов с микобактериозом легких [16].

Установлен рост встречаемости НТМ среди населения в г. Красноярске (в 6,6 раза, с 3 случаев в 2004 г. до 20 в 2008 г.) [17], что согласуется с полученными нами данным. В Оренбургской области выделение НТМ происходило в большин-

Таблица 2. Видовое разнообразие НТМ, выделенных от пациентов

Table 2. Species diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from patients

Вид НТМ	Кратность выделения	
	Лица с неоднократным выделением, n (%)	Лица с однократным выделением, n (%)
Быстрорастущие		
<i>M. fortuitum</i>	2 (1,5)	26 (8,1)
<i>M. chelonae</i>	6 (4,6)	20 (6,2)
<i>M. peregrinum</i>	4 (3)	22 (6,9)
<i>M. abscessus</i>	6 (4,6)	4 (1,2)
<i>M. smegmatis</i>	0	2 (0,6)
Медленнорастущие		
<i>M. gordonae</i>	26 (19,8)	103 (32,2)
<i>M. intracellulare</i>	46 (35,1)	49 (15,3)
<i>M. avium</i>	35 (26,7)	30 (9,4)
<i>M. lentiflavum</i>	1 (0,8)	10 (3,1)
<i>M. simiae</i>	1 (0,8)	9 (2,8)
<i>M. scrofulaceum</i>	0	6 (1,9)
<i>M. kansasii</i>	1 (0,8)	3 (0,9)
<i>M. celatum</i>	0	3 (0,9)
<i>M. intermedium</i>	0	2 (0,6)
<i>M. shimoidei</i>	0	2 (0,6)
<i>M. xenopi</i>	0	2 (0,6)
<i>M. asiaticum</i>	0	1 (0,3)
<i>M. genavense</i>	0	1 (0,3)
<i>M. interjectum</i>	0	1 (0,3)
<i>M. malmoense</i>	0	1 (0,3)
<i>M. marinum</i>	0	1 (0,3)
Вид не определен	3 (2,3)	23 (7,2)
Всего*	131 (100)	321 (100)

Примечание. Из 438 пациентов 19 лиц характеризовались выделением разных видов НТМ с различной кратностью, для наглядного представления информации о видовом разнообразии мы использовали количество пациентов в зависимости от количества выделенных видов.

стве случаев от сельских жителей (57,1 %). При оценке видового разнообразия установлено, что в сельской местности преобладало выделение от пациентов *M. gordonae* (32,9 %) и *M. intracellulare* (17,1 %), среди городских жителей – *M. avium* (36,7 %) [18], что не соответствует полученным нами данным и может подчеркивать географические особенности. Известны работы, которые указывают на нарастающую клиническую значимость *M. gordonae* (колонизация дыхательных путей пациента, возможный рост заболеваемости микобактериозом, вызванным данным видом НТМ) [19–21], что отражено в полученных нами результатах.

В некоторых регионах Сибири и Дальнего Востока с 2014 по 2018 г. по результатам анализа

Таблица 3. Выделение нетуберкулезных микобактерий у лиц (n = 19) с разными видами в 2015–2023 гг.

Table 3. Isolation of non-tuberculous mycobacteria in individuals (n = 19) with different types in 2015–2023

Вид НТМ	Первоначальное выделение		Одновременное выделение НТМ		Последующее выделение	
	Вид НТМ	Кратность	Вид НТМ	Кратность	Вид НТМ	Кратность
Медленнорастущие						
<i>M. avium</i> , <i>M. kansasii</i>	<i>M. avium</i>	1	–	–	<i>M. kansasii</i>	2
<i>M. avium</i> , <i>M. interjectum</i>			<i>M. avium</i> , <i>M. interjectum</i>	1		
<i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	2	<i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i>	2	<i>M. avium</i>	1
<i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	1	–		<i>M. avium</i>	3
<i>M. shimoidei</i> , <i>M. gordonae</i>	<i>M. shimoidei</i>	1	–		<i>M. gordonae</i>	2
<i>M. simiae</i> , <i>M. scrofulaceum</i>	–		<i>M. simiae</i> , <i>M. scrofulaceum</i>	1	–	
<i>M. simiae</i> , <i>M. intracellulare</i>	–		<i>M. simiae</i> , <i>M. intracellulare</i>	1	–	
Быстрорастущие						
<i>M. peregrinum</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. peregrinum</i>	2	–		<i>M. chelonae</i>	1
<i>M. peregrinum</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. peregrinum</i>	1	–		<i>M. chelonae</i>	1
<i>M. peregrinum</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. peregrinum</i>	1	<i>M. peregrinum</i> , <i>M. chelonae</i>	1	–	
Медленнорастущие, быстрорастущие						
<i>M. gordonae</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. fortuitum</i>	<i>M. gordonae</i>	1	<i>M. intracellulare</i> , <i>M. fortuitum</i>	1	–	
<i>M. gordonae</i> , <i>M. fortuitum</i>	–		<i>M. gordonae</i> , <i>M. fortuitum</i>	1	–	
<i>M. gordonae</i> , <i>M. peregrinum</i>	–		<i>M. gordonae</i> , <i>M. peregrinum</i>	1	–	
Быстрорастущие, медленнорастущие						
<i>M. peregrinum</i> , <i>M. gordonae</i>	–		<i>M. peregrinum</i> , <i>M. gordonae</i>	1	–	
Быстрорастущие, медленнорастущие						
<i>M. chelonae</i> , <i>M. gordonae</i>	<i>M. chelonae</i>	2	–		<i>M. gordonae</i>	1
<i>M. fortuitum</i> , <i>M. gordonae</i>	<i>M. fortuitum</i>	1	–		<i>M. gordonae</i>	1
Медленнорастущие, быстрорастущие						
<i>M. gordonae</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. gordonae</i>	1	–		<i>M. chelonae</i>	1
<i>M. intracellulare</i> , <i>M. abscessus</i>	<i>M. intracellulare</i>	4	–		<i>M. abscessus</i>	1

биологического материала от пациентов Новосибирского НИИ туберкулеза и противотуберкулезных стационаров (Новосибирская, Томская, Кемеровская области, Республика Саха (Якутия)) быстрорастущие НТМ стали обнаруживать

чаще, чем медленнорастущие; преимущественно идентифицировали *M. fortuitum*, *M. gordonae* и *M. intracellulare* [6]. Работа, проведенная в г. Москве, показала, что среди пациентов с микобактериозом преобладали женщины (60,6 %),

у большинства больных (83,6 %) возбудителями являлись медленно растущие НТМ: *M. avium complex* (44,9 %), *M. kansasii* (22,4 %), *M. xenopi* (13,3 %). У 16,4 % лиц были идентифицированы быстрорастущие НТМ: *M. fortuitum complex* (7,9 %), *M. chelonae complex* (8,5 %) [22].

Заключение

Структура пациентов характеризовалась преобладанием мужчин, городских жителей. Средний возраст лиц с выделением культур НТМ составил 58 лет, женщины были старше мужчин. Из 438 пациентов с выделением НТМ диагноз «микобактериоз» установлен в 81 (18,5 %) случае, из них 33 (40,7 %) мужчины и 48 (59,3 %) женщин. Количество лиц с выделением микобактерий за 9 лет остается стабильным. При анализе количества пациентов, от которых получены НТМ, наблюдается рост в 4,9 раза. За исследованный период среди пациентов с НТМ следует отметить существенное увеличение доли в этиологической структуре *M. abscessus*, *M. avium*, *M. chelonae*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. lentiflavum*, *M. peregrinum*, *M. scrofulaceum*. Заболеваемость микобактериозом органов дыхания возросла в 3,8 раза. При анализе видового разнообразия было установлено преобладание медленно растущих НТМ (*M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. avium*). В большинстве случаев микобактериоз был вызван *M. intracellulare* и *M. avium*. Проведенное нами исследование позволило определить эпидемиологические особенности встречаемости НТМ среди населения в Республике Марий Эл.

Список литературы / References

1. Камалиева Ю.Р., Мингалеев Д.Н., Равилов Р.Х. Идентификация микобактерий нетуберкулезного типа, изолированных с объектов внешней среды в Республике Татарстан. *Учен. зап. Казан. гос. акад. вет. мед. им. Н.Э. Баумана*. 2021;248(4):100–105. doi: 10.31588/2413-4201-1883-248-4-100-105
Kamaliev Ju. R., Mingaleev D.N., Ravilov R.Kh. Identification of non-tuberculosis mycobacteria isolated from environmental objects in the Republic of Tatarstan. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana = Scientific Notes. Kazan Bauman State Academy of Veterinary Medicine*. 2021;248(4):100–105. [In Russian]. doi: 10.31588/2413-4201-1883-248-4-100-105
2. Dakic I., Arandjelovic I., Savic B., Jovanovic S., Tošić M., Kurucin T., Vukovic D. Pulmonary isolation and clinical relevance of nontuberculous mycobacteria during nationwide survey in Serbia, 2010–2015. *PLoS ONE*. 2018;13:e0207751. doi: 10.1371/journal.pone.0207751

3. Смирнова Т.Г., Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Андриевская И.Ю., Устинова В.В., Черноусова Л.Н. Мониторинг видового разнообразия нетуберкулезных микобактерий в ряде областей РФ с использованием ДНК-стрипов genotype *Mycobacterium cm/as* (Hain lifescience, Германия). *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(5):54–59. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59

- Smirnova T.G., Andreevskaya S.N., Larionova E.E., Andrievskaya I.Yu., Ustinova V.V., Chernousova L.N. Monitoring of species diversity of non-tuberculosis mycobacteria in some Russian regions using DNA-strips of genotype *Mycobacterium cm/as* (Hain lifescience, Germany). *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(5):54–59. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-5-54-59

4. Суркова Л.К., Залуцкая О.М., Скрыгина Е.М., Николенко Е.Н., Яцкевич Н.В., Стринович А.Л., Шаламовский В.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий и диагностика микобактериоза легких в Республике Беларусь. *Клин. инфектол. и паразитол.* 2020;9(2):161–169. doi: 10.34883/PI.2020.9.2.002

- Surkova L.K., Zalutskaya O.M., Skryagina E.M., Nikolenko E.N., Yatskevich N.V., Strinovich A.L., Shalamovskii V.V. Isolation and identification of non-tuberculosis mycobacteria and diagnosis of mycobacteriosis of the lungs in the Republic of Belarus. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology*. 2020;9(2):161–169. [In Russian]. doi:10.34883/PI.2020.9.2.002

5. Brown-Elliott B.A., Nash K.A., Wallace R.J.Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clinical microbiology reviews*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012;25(3):545–582. doi: 10.1128/CMR.05030-11

6. Альховик О.И., Мешков И.О., Петренко Т.И., Евдокимова Л.С. Выявление нетуберкулезных микобактерий, циркулирующих в разных регионах Сибири, и анализ их лекарственной устойчивости. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(10):5–11. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11

- Alkhovik O.I., Meshkov I.O., Petrenko T.I., Evdokimova L.S. Identification of non-tuberculosis mycobacteria circulating in different regions of Siberia and analysis of their drug resistance. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(10):5–11. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-5-11

7. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.* 2015;36(1):13–34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002

8. Гусельникова Е.П., Ионина С.В., Гордеева Е.И. Распространенность и трансмиссивность нетуберкулезных микобактерий у человека и животных в Новосибирской области. *Вестн.*

соврем. клин. мед. 2024;17(5):24–30. doi: 10.20969/VSKM.2024.17(5).24-30

Gusel'nikova E.P., Ionina S.V., Gordeeva E.I. Prevalence and transmissibility of non-tuberculosis mycobacteria in humans and animals in the Novosibirsk region. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2024;17(5):24–30. [In Russian]. doi: 10.20969/VSKM.2024.17(5).24-30

9. Ringshausen F.C., Wagner D., de Roux A., Diel R., Hohmann D., Hickstein L., Welte T., Rademacher J. Prevalence of nontuberculous Mycobacterial pulmonary disease, Germany, 2009–2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2016;70:1102–1105. doi: 10.3201/eid2206.151642

10. Chanchaonthana W., Kamolratanakul S., Rotcheewaphan S., Leelahavanichkul A., Schultz M.J. Recent advances in immunopathogenesis and clinical practice: mastering the challenge-managing of nontuberculous mycobacteria. *Front. Immunol.* 2025;16:1554544. doi: 10.3389/fimmu.2025.1554544

11. Фазылов В.Х., Петров И.В., Петрова Л.В., Петрова Ф.С., Амирова Т.Х. Проблемы лабораторной диагностики и идентификации видов микобактерий. *Инфекц. болезни: новости, мнения, обуч.* 2021;10,3(38):118–126. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-118-126

Fazylov V.H., Petrov I.V., Petrova L.V., Petrova F.S., Amirova T.Kh. Problems with laboratory diagnostics and identification of mycobacterial species. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10,3(38):118–126. [In Russian]. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-118-126

12. Микобактериозы органов дыхания: клинические рекомендации. Минздрав России, 2022. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf

Mycobacteriosis of the respiratory organs: clinical recommendations. Minzdrav of Russia, 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Microbakterioz_2022.pdf

13. Петров И.В., Пятяшина М.А., Соколова Н.Г., Петрова Л.В., Альмухаметов А.А., Петрова Ф.С. Оценка заболеваемости микобактериозами населения Республики Марий Эл. *Мед. альм.* 2025;1(82):113–125.

Petrov I.V., Patyashina M.A., Sokolova N.G., Petrova L.V., Almukhametov A.A., Petrova F.S. Assessment of mycobacteriosis incidence in the population of the Republic of Mari El. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac*. 2025;(1):113–125. [In Russian].

14. Баулин И.А., Беркиханова З.Б., Торкатыук Е.А., Сеницына А.В., Синельникова Е.В. Трудности диагностики микобактериоза легких (обзор литературы). *Мед. альянс.* 2025;13(1):86–96. doi: 10.36422/23076348-2025-13-1-86-96.

Baulin I.A., Berkikhanova Z.B., Torkatyuk E.A., Sinit'syna A.V., Sinel'nikova E.V. Difficulties in diagnosing mycobacteriosis of the lungs (literature review). *Medit-*

sinskiy al'yans = Medical Alliance. 2025;13(1):86–96. [In Russian]. doi: 10.36422/23076348-2025-13-1-86-96

15. Петрова Л.В., Мельникова Е.И., Соловьев Ю.А., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В. Выявление нетуберкулезных микобактерий в Республике Марий Эл. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(2):41–46. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-41-46

Petrova L.V., Mel'nikova E.I., Solov'ev Yu.A., Larionova E.E., Sevast'yanova E.V. Identification of non-tuberculosis mycobacteria in the Republic of Mari El. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(2):41–46. [In Russian]. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-41-46.

16. Белобородова Е.Н., Зимина В.Н., Кулабухова Е.И., Кузнецова Т.А., Фесенко О.В. Сравнительная характеристика туберкулеза и микобактериозов в двух субъектах Российской Федерации: Республике Марий Эл и Владимирской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(1):52–58. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-52-58

Beloborodova E.N., Zimina V.N., Kulabukhova E.I., Kuznetsova T.A., Fesenko O.V. Comparative characteristics of tuberculosis and mycobacteriosis in two subjects of the Russian Federation: The Republic of Mari El and the Vladimir region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(1):52–58. [In Russian]. doi: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-52-58

17. Отева С.Ю., Полонская Д.Е. Встречаемость нетуберкулезных микобактерий у населения г. Красноярска. *Вестн. КрасГАУ*. 2013;(7):180–183.

Oteva S.Yu., Polonskaya D.E. The incidence of non-tuberculosis mycobacteria in the population of Krasnoyarsk. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Bulletin of KrasGAU*. 2013;(7):180–183. [In Russian].

18. Межебовский В.Р., Шмакова Е.В., Межебовский А.В., Пашкова Н.А., Тен М.Б., Лабутин И.В., Федосеев В.Ю. Распространенность нетуберкулезных микобактерий среди населения Оренбургской области. *Оренбург. мед. вестн.* 2022;10(1):55–57.

Mezhebovskiy V.R., Shmakova E.V., Mezhebovskiy A.V., Pashkova N.A., Ten M.B., Labutin I.V., Fedoseev V.Yu. The prevalence of non-tuberculosis mycobacteria among the population of the Orenburg region. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik = Orenburg Medical Bulletin*. 2022;10(1):55–57. [In Russian].

19. Huang H.L., Liu C.J., Lee M.R., Cheng M.H., Lu P.L., Wang J.Y., Chong I.W. Surgical resection is sufficient for incidentally discovered solitary pulmonary nodule caused by non-tuberculous mycobacteria in asymptomatic patients. *PLoS ONE*. 2019;14(9):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0222425

20. Uwamino Y., Nishimura T., Sato Y., Tamizu E., Asakura T., Uno S., Mori M., Fujiwara H., Ishii M., Kawabe H., Murata M., Hasegawa N. Low serum estradiol levels are related to *Mycobacterium avium* complex

lung disease: a cross-sectional study. *J. BM Infectious Diseases*. 2019;19(1):2–8. doi: 10.1186/s12879-019-4668-x

21. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В., Ковалев А.М., Барышникова Л.А., Неняйкин С.С. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(3):285–291. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291

Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V., Kovalev A.M., Baryshnikova L.A., Nenyaykin S.S. Comparative analysis of identification methods of

non-tuberculous mycobacteria isolated from clinical material. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(3):285–291. [In Russian]. doi: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291

22. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е. Микобактериозы органов дыхания в мегаполисе. *Вестн. ЦНИИТ*. 2021;(1):38–49. doi: 10.7868/S2587667821010052

Guntupova L.D., Borisov S.E. Mycobacteriosis of the respiratory organs in a metropolis. *Vestnik Tsentral'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza = CTRI Bulletin*. 2021;(1):38–49. [In Russian]. doi: 10.7868/S2587667821010052

Сведения об авторах:

Петров Илья Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2097-5679, e-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

Патяшина Марина Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6302-3993, e-mail: epidkgma@mail.ru

Соколова Надежда Геннадьевна, e-mail: rptd.1@yandex.ru

Петрова Людмила Витальевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2261-2107, e-mail: lvps@bk.ru

Альмухаметов Артур Амирович, ORCID: 0000-0002-4507-4914, e-mail: artyr_efendi@mail.ru

Севастьянова Элина Викторовна, д.б.н., e-mail: e.sevastyanova@ctri.ru

Information about the authors:

Ilia V. Petrov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2097-5679, e-mail: ilia.v.petrov@mail.ru

Marina A. Patyashina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6302-3993, e-mail: epidkgma@mail.ru

Nadezhda G. Sokolova, e-mail: rptd.1@yandex.ru

Lyudmila V. Petrova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2261-2107, e-mail: lvps@bk.ru

Artur A. Almukhametov, ORCID: 0000-0002-4507-4914, e-mail: artyr_efendi@mail.ru

Elina V. Sevastyanova, doctor of biological sciences, e-mail: e.sevastyanova@ctri.ru

Поступила в редакцию 24.07.2025

После доработки 26.12.2025

Принята к публикации 04.03.2026

Received 24.07.2025

Revision received 26.12.2025

Accepted 04.03.2026

Оценка уровня физического развития, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем студентов 2-го и 3-го курсов Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Е.В. Семелева, С.А. Ляпина, А.П. Абелова

*Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева
430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68*

Резюме

Одним из приоритетных направлений деятельности государства является сохранение жизни подрастающего поколения. Но на сегодняшний день состояние здоровья студентов вызывает опасения. Все чаще выявляются лица с ослабленным здоровьем, с хроническими заболеваниями, а также с ограниченными функциональными возможностями организма. Цель настоящего исследования – изучение показателей здоровья студентов 2-го и 3-го курсов медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, формулирование выводов об их состоянии. **Материал и методы.** Обследованы 129 студентов в возрасте 19–20 лет – 56 девушек и 73 юношей. Опрошенные поделены на три группы: К1 (контрольная, лица с дефицитом массы тела, без вредных привычек), О1 (основная, студенты без дефицита массы тела и без вредных привычек), Э1 (респонденты с вредными привычками, без истощения). Учитывались основные показатели физического развития: рост, масса тела, окружность грудной клетки, идеальная масса тела, окружность талии и бедер, тип распределения жировой ткани, сила мышц сгибателей кистей и силовой индекс мышц ведущей кисти. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали путем определения частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) методом Короткова, минутного объема крови (МОК), рассчитано пульсовое артериальное давление (ПД), коэффициент выносливости (КВ), показатель двойного произведения (ПДП), а для исследования дыхательной системы учитывались жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), минутный объем дыхания (МОД), индекс Тиффно. **Результаты и их обсуждение.** В группе О1 87,5 % студентов характеризуются средним физическим развитием, у 12,5 % студентов физическое развитие выше среднего. У 100 % студентов группы К1 – дисгармоничное физическое развитие, в группе Э1 у 95 % студентов физическое развитие непропорциональное и дисгармоничное за счет избытка массы тела, у 5 % – физическое развитие среднее. У тех студентов, кто злоупотреблял никотином или имел недостаточную массу тела, наблюдались статистически значимые различия значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, МОД, индекса Тиффно, ЧСС, САД, ДАД, ПД, МОК, КВ и ПДП. **Заключение.** Курение и дефицит массы тела снижают функциональные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Необходим тщательный контроль специалистов за показателями, составляющими основу здоровья студентов.

Ключевые слова: физическое развитие, здоровье, метод сигмальных отклонений, росто-весовое соотношение, сердечно-сосудистая система, дыхательная система, студенты, вредные привычки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Абелова А.П., e-mail: abelova.ann@yandex.ru

Для цитирования. Семелева Е.В., Ляпина С.А., Абелова А.П. Оценка уровня физического развития, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем студентов 2-го и 3-го курсов Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):138–147. doi: 10.18699/SSMJ20260215

Assessment of the level of physical development, the state of the cardiovascular and respiratory systems of 2nd and 3rd year students of the Ogarev Mordovia State University of the Republic of Mordovia

E.V. Semeleva, S.A. Lyapina, A.P. Abelova

Ogarev Mordovia State University
430005, Saransk, Bolshevistskaya st., 68

Abstract

One of the priorities of the state's activities is to preserve the lives of the younger generation. But today, the state of students' health is causing concern. Increasingly, people with impaired health, chronic diseases, and limited body functions are being identified. The aim of the study was to investigate the health indicators of 2nd and 3rd year students of the Ogarev Mordovia State University Medical Institute, and to formulate conclusions about their condition. **Material and methods.** 129 students aged 19–20 years – 56 girls and 73 boys – were studied. The respondents were divided into 3 groups: K1 (people with body weight deficiency, without bad habits), O1 (a control group, students without body weight deficiency and without bad habits) and E1 (respondents with bad habits, without exhaustion). The main indicators of physical development were considered: height, body weight, chest circumference, ideal body weight, waist and hip circumference, type of adipose tissue distribution, strength of the flexor muscles of the hands and the strength index of the muscles of the leading hand. The state of the cardiovascular system was assessed by determining heart rate, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) measured by the Korotkov method, minute blood volume (MBV), pulse blood pressure (PP), endurance coefficient (EC), the double product index (DPI) were calculated, and for the respiratory system, vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 s (FEV1), minute ventilation (MV), Tiffno index were taken into account. **Results and discussion.** In the O1 group, 87.5 % of students are characterized by average physical development, 12.5 % of students have above average physical development. 100 % of the K1 group students have disharmonious physical development. In the E1 group, 95 % of students have disproportionate and disharmonious physical development due to excess body weight, while 5 % have average physical development. In those students who abused nicotine or were underweight, there were statistically significant differences in the indicators of VC, FVC, FEV1, MV, Tiffno index, heart rate, SBP, DBP, PP, FVC, EC, DPI. **Conclusions.** Smoking and body weight deficiency reduce the functional capabilities of the cardiovascular and respiratory systems. Specialists need to carefully monitor the indicators that form the basis of students' health.

Key words: physical development, health, sigma deviation method, height-weight ratio, cardiovascular system, respiratory system, students, bad habits.

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

Correspondence author. Abelova A.P., e-mail: abelova.ann@yandex.ru

Citation. Semeleva E.V., Lyapina S.A., Abelova A.P. Assessment of the level of physical development, the state of the cardiovascular and respiratory systems of 2nd and 3rd year students of the Ogarev Mordovia State University of the Republic of Mordovia. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):138–147. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260215

Введение

Здоровье, согласно определению ВОЗ (1946 г.), есть состояние «полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов». Физическое развитие, состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ССС) являются важнейшими показателями здоровья. Физическое развитие – совокупность морфологических и функциональных параметров с учетом биологического возраста исследуемого. Следует отметить, что здоровье зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов. К эндогенным факторам можно отнести генетическую предрасположенность, обеспечивающую индивидуальный жизненный цикл, изменения организма во внутриутробном периоде, наличие или отсутствие врожденных пороков развития, к экзогенным – материально-бытовые, социально-

экономические условия, климат, уровень питания, водного обеспечения организма, состояние окружающей среды и психогенные воздействия. Для оценки физического развития применяются соматометрические, соматоскопические и функциональные методы оценки таких параметров, как длина и масса тела (МТ), окружность грудной клетки (ОГК), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), мышечная сила рук. Анализ состояния дыхательной системы включает оценку показателей спирометрии, ССС – кардиогемодинамики. Требуется систематический мониторинг этих параметров у всех студентов, что позволит своевременно выявлять отклонения и проводить профилактические мероприятия по сохранению их здоровья.

Цель данного исследования – оценить параметры физического развития, а также состояние ССС и дыхательной систем студентов Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, сравнить их с нормативными пока-

зателями и проанализировать показатели здоровья обучающихся.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 129 студентов медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, среди них 56 девушек и 73 юноши в возрасте 19–20 лет. Испытуемые были поделены на три группы: основную, контрольную и экспериментальную. Контрольную группу (К1) составили лица с дефицитом массы тела, без вредных привычек: 26 девушек (возраст $19,5 \pm 0,51$ года и 17 юношей ($19,68 \pm 0,47$ года), основную (О1) – студенты без дефицита массы тела и вредных привычек: 20 женщин ($19,4 \pm 0,49$ года) и 23 мужчины ($19,42 \pm 0,50$ года), экспериментальную (Э1) – студенты с вредными привычками (использование никотиновых курительных смесей в вейп-продуктах), без истощения: 10 девушек ($19,31 \pm 0,63$ года) и 33 юноши ($19,1 \pm 0,9$ года). В работе учитывались следующие параметры: рост стоя (Р), МТ, ОКГ в покое, на вдохе и на выдохе. Все показатели были использованы для характеристики индивидуального развития обследуемого с указанием группы, пропорциональности и гармоничности физического развития.

Функциональное состояние ССС оценивали путем определения частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) методом Короткова, минутного объема крови (МОК) методом реовазографии, расчета пульсового артериального давления (ПД = САД – ДАД), коэффициента выносливости (КВ), показателя двойного произведения (ПДП). Мониторинг дыхательной системы произведено с помощью спирографа микропроцессорного СМП-02-«Р-Д»/1 (НИИП Монитор, Россия) (измерение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), дыхательного объема (ДО), МОД (произведение ДО на частоту дыхательных движений (ЧДД)), а также определение индекса Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ). С целью объективизации показателей все обследования производились в утренние часы и в оптимальных климатических условиях, соответствующих гигиеническим нормативам (температура в помещении 20–22 °С, относительная влажность 40–60 %).

По формулам Брока – Бругша, Брейтмана и Девенпорта проведена оценка соответствия МТ общепринятым нормам. По формуле Брока – Бругша идеальная МТ (ИдМТ) при Р до 165 см составляет $P - 100$, при Р 166–175 см – $P - 105$, при Р более 175 см – $P - 110$. В насто-

ящее время используются разные формулы для мужчин и для женщин: $ИдМТ = (P - 100) \times 0,9$ и $ИдМТ = (P - 100) \times 0,85$ соответственно. По формуле Брейтмана $ИдМТ = P \times 0,7 - 50$; по Девенпорту $ИдМТ = МТ/P^2$, где МТ – масса тела, г; Р – рост, см. Однако наиболее точным методом для определения ИдМТ с учетом типа конституции является методика Бернгарда [1], согласно которой $ИдМТ = (P \times ОКГ)/240$. Для каждого участника посчитаны индексы Кветеля ($МТ/P$, г/см) и Кетле ($МТ/P$, кг/см²), определены окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), типы распределения жировой ткани в зависимости от отношения ОТ/ОБ, сила мышц сгибателей правой и левой кисти и силовой индекс мышц ведущей кисти (вычисляется путем деления силы сгибателей левой кисти на МТ).

Статистический анализ проводили с применением программы StatTech v. 4.8.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели анализировали с помощью критерия Шапиро – Уилка, данные представлены в виде средних величин и их стандартных отклонений ($M \pm SD$). Если отмечалось несоответствие нормальному распределению, то количественные значения характеризовали с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Группы сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента или t-критерия Уэлча. Если распределение отличалось от нормального, то применяли U-критерий Манна – Уитни. Для определения прогностической значимости количественных признаков использовали метод анализа ROC-кривых. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе проведения статистического анализа выяснилось, что Р и МТ студентов групп О1, К1 и Э1 составили $169,00 \pm 7,32$ см и $58,25 \pm 5,75$ кг, $165,50 \pm 7,25$ см и $45,90 \pm 2,63$ кг, $167,00 \pm 8,40$ см и $65,50 \pm 5,75$ кг соответственно. В группе О1 87,5 % студентов характеризуются средним физическим развитием, так как три точки, обозначающие индивидуальное сигмальное отклонение, расположены в интервале от -1σ до $+1\sigma$, а возрастное развитие соответствует возрасту – норма (сигмальные отклонения расположены в диапазоне от -1σ до $+2\sigma$), физическое развитие пропорциональное и гармоническое (показатели удалены друг от друга на величину не более одной сигмы); у 12,5 % студентов физическое развитие выше среднего, так как показатели развития находятся в пределах диапазона сигмальных отклонений от $M +1\sigma$ до $M +2\sigma$, возрастное развитие

соответствует возрасту – норма, физическое развитие непропорциональное и дисгармоничное, так как показатели МТ и ОГК отстают от показателей Р более чем на 1σ .

В группе К1 100 % студентов имеют дисгармоничное физическое развитие за счет дефицита МТ, Р средний (показатель сигмальных отклонений меньше -1σ). В группе Э1 95 % студентов имеют избыточную МТ (показатель сигмальных отклонений больше $+2\sigma$), физическое развитие непропорциональное и дисгармоничное за счет избытка МТ, у 5 % – физическое развитие среднее. Такая неоднородность показателей может быть следствием неупорядоченного ритма жизни студентов во время обучения в университете: несбалансированное питание, нарушение цикла «сон–бодрствование», гиподинамия, недостаточная длительность пребывания на свежем воздухе, наличие вредных привычек. Подобные условия жизнедеятельности значительно снижают резистентность организма к неблагоприятным факторам среды и могут привести к развитию сердечно-сосудистых (ССЗ) и хронических воспалительных заболеваний [2].

Известно, что МТ является ключевым показателем физического развития и характеризует уровень соматического здоровья студентов [3]. Недостаточная МТ значительно снижает резистентность иммунной системы к патогенным факторам внешней среды в связи с нарушением основных механизмов врожденного иммунитета и может привести к развитию хронических (длительно незаживающие язвы, гнойничковые поражения кожи и слизистых оболочек) и острых инфекционных заболеваний (пневмония, гепатит А, острый бронхит), а также способствует нарушению работы всех внутренних органов и систем. Дефицит МТ у студентов может быть обусловлен рядом причин: недостаточное поступление питательных веществ в организм (алиментарная дистрофия), повышенная физическая активность, в тяжелых случаях может наблюдаться нарушение процессов обмена веществ [4] и всасывания (церебральная или гипофизарная кахексия), а также истощение при хронических изнуряющих заболеваниях (туберкулез), поэтому обучающимся следует обратить внимание именно на этот показатель здоровья, так как от него также зависят физическая выносливость и когнитивные способности во время обучения.

Избыточная МТ (индекс Кетле (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$) и ожирение (ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$) в настоящее время являются одной из самых распространенных проблем населения. Во всем мире количество взрослых с ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ увеличилось с 28,8 % для мужчин и 29,8 % для женщин в 1980 г. до 36,9

и 38 % соответственно в 2013 г. [5]. Ожирение является фактором риска ССЗ и нуждается в коррекции диетотерапией и низкой или умеренной физической активностью.

Следующим этапом в исследовании было определение роста-веса соответствия по индексам Кветеля и Кетле. Результаты определения индекса Кветеля показали, что 20, 15 и 10,5 % студентов имеют соответственно среднюю, хорошую и плохую упитанность, 14,5 % – излишний вес, у 20 % наблюдалось ожирение, у 20 % имелись признаки истощения (кахексии). Согласно определению соответствия между МТ человека и его Р с помощью индекса Кетле, 30 % студентов имеют нормальную МТ, 12,5 % – недостаточную МТ 1-й степени, 12,5 % – избыточную МТ, у 20 % отмечено ожирение 1-й степени и у 25 % имелись признаки кахексии, что может быть обусловлено нерациональным питанием, заболеваниями ЖКТ, хроническими воспалительными заболеваниями, чрезмерной физической нагрузкой или наличием расстройства пищевого поведения.

Установлено, что 30 % опрошенных обладают гиноидным типом распределения жировой ткани в зависимости от индекса ОТ/ОБ (бедренно-ягодичный – тип «груша»), 70 % – промежуточным; это обусловлено преобладанием девушек (60 %). Средними величинами силового индекса кисти у взрослого мужчины считают 0,7–0,75, женщины – 0,5–0,6; в нашем исследовании подтвердилась гипотеза о наличии разницы в силе между ведущей и неведущей рукой.

Особое внимание было уделено изучению состояния дыхательной системы и ССС. Уровень смертности от респираторных заболеваний в России в 2017 г. составлял 4,6 % [6]. А.Г. Chuchalin et al. [7], проанализировав анкеты 7164 опрошенных 18–88 лет из 12 регионов России, выявили, что ринорея наряду с наличием по крайней мере одного из симптомов (чихание или заложенность носа) зарегистрирована среди 18,2 % (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 17,3–19,2) изучаемой популяции. Из них 52,9 % также имели офтальмологические симптомы. По результатам спирометрии распространенность хронической обструктивной болезни легких у пациентов с респираторными симптомами или факторами риска составила 21,8 % (95 % ДИ 19,5–24,5), при этом выявлены значимые предикторы заболевания: курение, вдыхание производственной пыли. В 2019 г. смертность от хронических респираторных заболеваний в Бразилии, России, Индии, Китае и Южной Африке составила 2,39 (95 % ДИ 1,95–2,84) млн – 60 % от общемирового показателя. Хроническая обструктивная болезнь легких и астма остаются основными причинами

Таблица 1. Показатели спирометрии обследованных студентов в зависимости от курения в анамнезе и дефицита МТ**Table 1.** Spirometry indices of examined students depending on smoking history and underweight

Показатель	Курение		p	Дефицит МТ		p	Пол		p
	да	нет		да	нет		ж	м	
ЖЕЛ, л	4,00 [3,32; 4,67]	4,30 [3,60; 5,00]	0,045	3,90 [3,52; 4,88]	4,20 [3,50; 4,90]	0,002	3,50 ± 0,22	4,90 ± 0,22	< 0,001
ФЖЕЛ, л	3,45 [2,82; 4,07]	3,90 [3,27; 4,62]	0,040	3,75 [3,08; 4,38]	3,80 [3,12; 4,55]	<0,05	3,10 ± 0,30	4,45 ± 0,32	< 0,001
ОФВ1, л	2,56 ± 0,50	3,39 ± 0,74	0,004	2,99 ± 0,72	3,35 ± 0,85	<0,05	2,60 [2,15; 2,95]	3,90 [3,05; 4,15]	< 0,001
МОД, л/мин	373,00 ± 63,43	480,50 ± 81,53	0,001	430,5 ± 99,81	445 ± 74,72	<0,05	382,67 ± 62,04	506,67 ± 70,88	< 0,001
Индекс Тиффно, %	69,71 [66,64; 75,85]	89,13 [83,21; 91,25]	< 0,001	76,17 [74,01; 85,59]	90,14 [87,91; 91,41]	0,022	79,31 [75,43; 89,34]	88,00 [74,08; 89,36]	0,950

смерти [8]. Распространенность астмы в 2020 г. составила 2–15 %, а интерстициальные легочные болезни (0,006 %) были зарегистрированы только в России и Казахстане [9].

Сказанное выше свидетельствует об увеличении частоты заболеваний органов дыхания среди населения. Именно поэтому нами изучены показатели системы внешнего дыхания у молодых людей с целью акцентирования внимания научного сообщества к данной проблеме (табл. 1). Установлено, что статистически значимыми были различия между курящими и некурящими студентами по величине ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, МОД. Это обусловлено разрушительным влиянием никотина на анатомические структуры дыхательной системы. В первую очередь, вдыхание паров вредных химических веществ приводит к гиперсекреции слизи в бронхах, что значительно затрудняет циркуляцию воздуха по дыхательным путям. Если стаж курения будет увеличиваться, то со временем начнут разрушаться стенки альвеол, что может привести к легочному фиброзу, как следствие, отсутствию эластичности ткани и уменьшению площади дыхательной поверхности. В связи с нарушением функции газообмена в крови накапливается CO_2 , возникает гипоксемия и гиперкапния. Это способствует возбуждению дыхательного центра, как следствие, возрастает ЧДД и, соответственно, МОД. Также причиной увеличения ЧДД может быть бронхоспазм. Снижение индекса Тиффно до значений менее

70 %, что наблюдается у зависимых от никотина, говорит о начавшейся обструкции дыхательных путей. Статистически незначимым оказалось различие индекса Тиффно между девушками и юношами. Таким образом, параметры некоторых показателей дыхательной системы курящих студентов являются отражением первых признаков формирования дыхательной недостаточности и высокого риска развития обструктивных заболеваний легких.

Согласно полученным данным, недостаточная МТ играет важную роль в функционировании респираторной системы. Одной из возможных причин может быть белково-энергетическая недостаточность. Белок, являясь основным структурным элементом тканей и органов, расходуется на энергетические потребности организма, что является причиной слабости дыхательной мускулатуры. При этом может отмечаться изменение формы грудной клетки, что нарушает ее подвижность во время вдоха и выдоха. Другой причиной может служить нарушение синтеза сурфактанта, препятствующего слипанию альвеол во время выдоха.

В конце XX в. и начале 2000-х годов Россия столкнулась с глубоким социально-экономическим кризисом с резким ростом смертности от ССЗ. Но с 2003 по 2019 г. число смертей, связанных с нарушениями кровообращения, неуклонно снижалось (на 3 % в год). В частности, смертность от ИБС уменьшилась на 45,8 %, от ССЗ – на

60,1 %. Несмотря на достижения в профилактике и лечении ССЗ, Россия все еще сталкивается с серьезными проблемами в этой области. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни с 64,8 (2002 г.) до 73,4 года (2019 г.), сопровождающееся более низкими показателями рождаемости (10,1 на 1000 в 2019 г.), привело к старению населения с последующим увеличением расходов на здравоохранение. Большая частота встречаемости нездорового образа жизни, недостаточный контроль факторов риска и отсутствие первичной профилактики остаются неудовлетворенными потребностями населения. На сегодняшний день высокой остается распространенность ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета [10]. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от ССЗ скончались 17,9 млн человек, что составило 31 % всех летальных случаев смерти в мире, при этом в 85 % случаев смерть являлась следствием сердечного приступа и инсульта [11]. В.В. Гафаров и соавт. отметили, что риск развития инфаркта миокарда среди мужчин с нарушениями сна, что характерно для студенческой поры, в течение 16-летнего периода возрастает в 2,4 раза. Для женщин такой взаимосвязи не установлено [12].

К факторам риска развития ССЗ относятся курение, алкоголь, сниженная физическая активность, избыточное потребление соли, лишний вес, а также гиперхолестеринемия и, как следствие, атеросклеротическое поражение сосудов, гипергликемия и стойкое увеличение АД (более 120/80 мм рт. ст.). Высокое АД является главным фактором риска развития ССЗ и обусловлено влиянием генетических факторов (30–50 %) и факторов окружающей среды. Примерно у 50 % пациентов с артериальной гипертензией развиваются инсульт и ИБС. Далее следует курение, наиболее важная предотвратимая причина смерти от ССЗ. Курение обуславливает ряд заболеваний и ежегодно убивает более 7 млн человек, и ожидается, что это число достигнет 8 млн к 2030 г. В России преждевременная смерть, связанная с употреблением табака, оценивается в 400 000 человек в год [13]. Ученые из Норвегии провели исследование с целью изучения показателей потребления алкоголя населением России путем измерения уровня гамма-глутамилтрансферазы крови и их связи с риском развития ССЗ. Приняли участие 3697 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет. Оказалось, что до 75 % мужчин и 47 % женщин употребляли алкоголь, что привело к повышению содержания фермента и увеличило риск развития ССЗ [14].

Помимо традиционных факторов риска, в развитии ССЗ значительную роль играют такие детерминанты, как врожденные предпосылки, качество окружающей среды, а также социальные и

психологические условия. Лица южноазиатского происхождения, в отличие от белых европейцев, имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ИБС, сердечной недостаточности и более низкий риск возникновения фибрилляции предсердий [15]. В отличие от женщин, мужчины более склонны к развитию ССЗ в раннем возрасте [16]. Американская кардиологическая ассоциация в своих рекомендациях по охране здоровья сердечно-сосудистой системы выделяет следующие ключевые положения: отказ от курения и потребления бездымных табачных изделий, поддержание активного образа жизни с ежедневной физической нагрузкой, сбалансированное питание, а также, при наличии показаний, регулярное соблюдение медикаментозной терапии [17].

Оценка основных параметров здоровья ССС студентов в зависимости от наличия никотиновой зависимости и дефицита МТ показала наличие статистически значимых различий по величине ЧСС, САД, ДАД, ПД, МОК, КВ, ПДП (табл. 2), что говорит о значимом негативном влиянии пагубной привычки и истощения на функциональную активность ССС. Доказано, что употребление никотина увеличивает в 12,7 раза риск преждевременной смерти для молодых лиц, в то время как для представителей старшего поколения такое увеличение составляет 2,7 раза [15]. ПД – показатель, отражающий степень жесткости сосудов. Доказано, что курение как традиционных, так и электронных сигарет связано с альбуминурией, маркером сосудистой дисфункции, и увеличением индекса аугментации, который является неинвазивным показателем неэластичности артерий и вен [18]. ПД у курящих не превышает допустимые значения, что, вероятно, связано с непродолжительным стажем употребления табака. МОК есть произведение ЧСС на систолический объем. Никотин повышает ЧСС, при этом в долгосрочной перспективе снижает систолический объем. Увеличение МОК, КВ, ПДП есть следствие роста ЧСС, САД и ДАД, обусловленного повышением концентрации норадреналина в крови, активацией симпатoadреналовой системы [19], ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что сопровождается повышением концентрации альдостерона и, в результате, нарушением транспорта ионов, формирующих потенциал действия [15].

У истощенных пациентов при эхокардиографии обнаруживается снижение массы сердца (уменьшение толщины левого желудочка и межжелудочковой перегородки), на ЭКГ – удлинение интервала QT как основного предвестника нарушения ритма сердца. Встречаются брадикар-

Таблица 2. Показатели состояния ССС в зависимости от курения в анамнезе и дефицита МТ

Table 2. Cardiovascular health indicators depending on smoking history and underweight

Показатель	Курение		p	Дефицит МТ		p
	нет	да		нет	да	
ЧСС, уд/мин	71,10 ± 6,66	83,00 ± 9,89	< 0,001	78,20 ± 9,93	68,80 ± 4,78	0,009
САД, мм рт. ст.	100,80 ± 12,67	132,70 ± 8,38	<0,001	119,55 ± 17,95	95,20 ± 6,61	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	70,25 ± 7,66	86,00 ± 12,20	<0,001	79,00 ± 12,64	68,50 ± 6,13	0,020
ПД, мм рт. ст.	35 [33,00; 37,25]	46,50 [42,50; 50,75]	<0,001	40,55 ± 8,27	26,70 ± 1,95	< 0,001
МОК, л/мин	3,00 [2,68; 4,00]	5,00 [4,00; 6,75]	0,002	4,00 [3,00; 5,00]	2,65 [2,42; 2,88]	< 0,001
КВ, усл. ед.	23,74 ± 3,05	18,08 ± 3,76	<0,001	21,21 [17,01; 22,17]	25,16 [24,17; 26,73]	< 0,001
ПДП, усл. ед.	72,44 ± 16,06	110,87 ± 20,01	<0,001	94,99 ± 25,06	65,77 ± 8,98	< 0,001

дия, гипотония, что обусловлено уменьшением объема циркулирующей крови и, следовательно, МОК, а также пролапс митрального клапана, снижение сердечного выброса и сердечного индекса, что связано с уменьшением преднагрузки и атрофией миокарда [20]. В нашем исследовании КВ больше у лиц с дефицитом МТ, что, возможно, обусловлено временным ростом эффективности метаболизма, а также адаптацией к хроническому недоеданию и улучшением некоторых аспектов физической работоспособности, также временным.

ROC-анализ показал, что пороговое значение ЧСС в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 85, чувствительность и специфичность полученной прогностической модели – 100,0 и 50,0 % соответственно. Для САД соответствующие значения равнялись 135, 90 и 100 %, для ДАД – 90, 95 и 60 %. Таким образом, подтверждено губительное влияние курения на работу миокарда.

Обсуждение

L.E. Wold et al. отмечен значительный рост использования молодыми людьми электронных сигарет, особенно за последнее десятилетие [21]. Сигаретный дым содержит более 7000 токсичных веществ, к которым в том числе относятся никотин, смола, угарный газ, аммиак, формальдегид, акролеин, ацетон, полициклические ароматические углеводороды, оксиды азота, кадмий. Курение повреждает эндотелий артерий и ускоряет развитие атеросклеротического поражения кровеносных сосудов, тем самым повышая опас-

ность внезапных тромботических осложнений. Угарный газ имеет большее сродство с гемоглобином крови, чем кислород, что ухудшает транспортную функцию крови, усиливая сокращения сердца [22].

Курение табака критически влияет на гематоэнцефалический барьер с долгосрочными негативными последствиями для мозга, способствует развитию окислительного стресса, воспаления, сахарного диабета, изменений синаптической и электрической активности и, в конечном счете, поведенческим изменениям. Табакокурение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт и ИБС [21].

В США в 2019 г. наблюдалась вспышка травмы легких (EVALI), связанной с использованием электронных сигарет и продуктов для вейпинга, которая привела к более чем 2800 госпитализаций, что еще раз подчеркивает опасность для здоровья данных средств [23]. Nogah S. Kerem et al. у пациентов с ИМТ 15,5 ± 2,3 кг/м² обнаружили гиперкапнию (в крови: повышенное парциальное давление углекислого газа, пониженный pH) и значительное уменьшение пиковой скорости выдоха, увеличение ЧДД в ночное время, снижение ФЖЕЛ, ОФВ1 и общей емкости легких [24]. Кахексия также сопровождается выраженными изменениями ССС; так, нервная анорексия в 22 % случаев сопровождается перикардиальным выпотом неясной этиологии, который уменьшается при нормализации уровня трийодтиронина в сыворотке крови и веса. Парадоксально, но встречается также повышение содержания холестерина, атеросклеротическое поражение сосудов, что

является предпосылкой для развития инфаркта миокарда. Кахексия сопровождается атрофией миокарда, уменьшением размеров камер сердца, дисфункцией и пролапсом клапанов и, как результат, снижением САД, ЧСС, МОК, появлением брадикардии и гипотензии, в более тяжелых случаях – нарушениями ритма сердца [25].

Заключение

Уровень физического развития является ключевым индикатором здоровья, во многом определяющим функциональные возможности ССС и дыхательной системы. Порядка 30 % студентов обладают удовлетворительным физическим развитием. Более низкие показатели могут быть связаны с такими факторами жизни, как курение, в том числе никотиновых вейп-продуктов, и дефицит МТ, оказывающими крайне деструктивное влияние на состояние здоровья. Необходимо признать, что в РФ и за рубежом красота ассоциируется с худобой, а табак важен в социальном аспекте. Сегодня распространены взгляды, которые поощряют ограничительное питание, курение, при этом преуменьшая их последствия для здоровья. Для восстановления физического благополучия студентам необходимо нормализовать ряд социально-демографических (коллектив в учебной группе, взаимоотношения в семье), академических (удовлетворенность академической успеваемости), эмоциональных (самооценка) и поведенческих факторов (потребление алкоголя и табака, практика сна и режим питания) [26]. Особенности обучения в университете могут повышать уязвимость студентов к развитию психических расстройств, в частности тревоги и депрессии, а также способствовать росту стресса и суицидальных мыслей, которые значительно влияют на успеваемость и общее состояние здоровья, поэтому будущим специалистам также рекомендована нормализация двигательной активности и режима труда и отдыха [27]. Кроме того, как доказано К.В. Prontenko et al., занятия физической культурой значительно улучшают показатели здоровья и морфофункционального развития студентов, положительно влияют на их работоспособность и повышают эффективность обучения [28].

Список литературы/ References

1. Смирнова Г.А., Андриянов А.И., Кравченко Е.В., Коновалова И.А. Выбор оптимальных методов определения идеальной массы тела для оценки состояния питания. *Вопр. питания.* 2019;88(5):39–44. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10052

Smirnova G.A., Andrianov A.I., Kravchenko E.V., Konovalova I.A. The choice of optimal methods for determining ideal body weight for assessing nutritional status. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2019;88(5):39–44. [In Russian]. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10052

2. Прохоров Н.И., Ермакова Н.А., Архангельский В.И., Матвеев А.А. Условия жизнедеятельности студентов медицинского вуза как профессиональный риск в период обучения. *Мед. труда и экол. человека.* 2017;3(11):66–74.

Prokhorov N.I., Ermakova N.A., Arkhangel'sky V.I., Matveev A.A. Living conditions of medical university students as an occupational risk during their studies. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka = Occupational Medicine and Human Ecology.* 2017;3(11):66–74. [In Russian].

3. Карахалис Л.Ю., Бурлуцкая А.В., Сутовская Д.В., Стебло Е.И. Влияние массы тела на состояние соматического и репродуктивного здоровья подростков. *Репродукт. здоровье детей и подростков.* 2018;14(3):51–57. doi: 10.24411/1816-2134-2018-13004

Karakhalis L.Yu., Burlutskaya A.V., Sutovskaya D.V., Steblo E.I. The influence of body weight on the state of somatic and reproductive health of adolescents. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and adolescent reproductive health.* 2018;14(3):51–57. [In Russian]. doi: 10.24411/1816-2134-2018-13004

4. Егорычева Е.В., Мусина С.В. Исследование отклонений массы тела у современной студенческой молодежи. *Соврем. исслед. соц. пробл.* 2011;8(4):40.

Egorycheva E.V., Musina S.V. A study of body weight deviations in modern students. *Sovremennyye issledovaniya sotsial'nyh problem = Modern Research of Social Problems.* 2011;8(4):40. [In Russian].

5. Seravalle G., Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol. Res.* 2017;122:1–7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013

6. Gambaryan M.H., Shalnova S.A., Deev A.D., Drapkina O.M. Chronic respiratory diseases in the regions of northern Russia. epidemiological distinctions in the results of a national population study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017;14(8):841. doi: 10.3390/ijerph14080841

7. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H.S., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014;9:963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283

8. Bai J., Zhao Y., Yang D., Ma Y., Yu C. Secular trends in chronic respiratory diseases mortality in Brazil, Russia, China, and South Africa: a comparative study across main BRICS countries from 1990 to 2019.

B.M.C. Public Health. 2022;22(1):91. doi: 10.1186/s12889-021-12484-z

9. Tabyshova A., Emilov B., Postma M.J., Chavannes N.H., Sooronbaev T., van Boven J.F.M. Prevalence and economic burden of respiratory diseases in Central Asia and Russia: A systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(20):7483. doi: 10.3390/ijerph17207483

10. Matskeplishvili S., Kontsevaya A. Cardiovascular Health, disease, and care in Russia. *Circulation.* 2021;144(8):586–588. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.121.055239

11. Maksimova T.V., Borschevskaya V.N., Solodovnikov V.I., Kuznetsov I.A., Makarov I.Y., Pigolkina Y.I. Forensic medical characteristics of the prevalence of sudden death from cardiovascular diseases in the constituent entities of the Russian Federation. *Sud. Med. Ekspert.* 2022;65(3):5–9. doi: 10.17116/sudmed2022650315

12. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Гендерные особенности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения с нарушением сна: программа ВОЗ MONICA-psychosocial. *Ж. неврол. и психиатрии.* 2021;121(5):98–104. doi: 10.17116/jnev-202112105198

Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulyn I.V., Gafarova A.V. Gender-specific risk of developing cardiovascular diseases in the population with sleep disorders: WHO MONICA-psychosocial program. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(5):98–104. [In Russian]. doi: 10.17116/jnev-202112105198

13. Merkin A., Nikolaev A., Nikoforov I., Komarov A., Glover M. Trends in tobacco smoking and smoking cessation in Russia with a focus on indigenous populations: A narrative review. *Glob. Epidemiol.* 2020;3:100043. doi: 10.1016/j.gloepi.2020.100043

14. Nilssen O., Averina M., Brenn T., Brox J., Kalinin A., Archipovski V. Alcohol consumption and its relation to risk factors for cardiovascular disease in the north-west of Russia: the Arkhangelsk study. *Int. J. Epidemiol.* 2005;34(4):781–788. doi: 10.1093/ije/dyi078

15. Almulhem M., Chandan J.S., Gokhale K., Adderley N.J., Thayakaran R., Khunti K., Tahrani A.A., Hanif W., Nirantharakumar K. Cardio-metabolic outcomes in South Asians compared to White Europeans in the United Kingdom: a matched controlled population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):320. doi: 10.1186/s12872-021-02133-z

16. Freedman A.A., Colangelo L.A., Ning H., Borrowman J.D., Lewis C.E., Schreiner P.J., Khan S.S., Lloyd-Jones D.M. Sex Differences in Age of Onset of Premature Cardiovascular Disease and Subtypes: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2026;15(3):e044922. doi: 10.1161/JAHA.125.044922

17. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., Himmelfarb C.D., Khera A., Lloyd-Jones D., McEvoy J.W., Michos E.D., Miedema M.D., Muñoz D., Smith S.C. Jr., Virani S.S., Williams K.A. Sr., Yeboah J., Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):563–595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677

18. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A., Vasil'eva L.V., Osadchiy K.K., Dubchak A.E., Khvalin E.I. Relation between tobacco smoking/electronic smoking and albuminuria/vascular stiffness in young people without cardiovascular diseases. *Kidney Blood Press. Res.* 2020;45(3):467–476. doi: 10.1159/000507510

19. Dimitriadis K., Narkiewicz K., Leontsinis I., Konstantinidis D., Mihos C., Andrikou I., Thomopoulos C., Tousoulis D., Tsioufis K. Acute effects of electronic and tobacco cigarette smoking on sympathetic nerve activity and blood pressure in humans. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(6):3237. doi: 10.3390/ijerph19063237

20. Friars D., Walsh O., McNicholas F. Assessment and management of cardiovascular complications in eating disorders. *J. Eat. Disord.* 2023;11(1):13. doi: 10.1186/s40337-022-00724-5

21. Wold L.E., Tarran R., Crotty Alexander L.E., Hamburg N.M., Kheradmand F., St Helen G., Wu J.C. American Heart Association Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; and Stroke Council. Cardiopulmonary Consequences of Vaping in Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ. Res.* 2022;131(3):70–82. doi: 10.1161/RES.0000000000000544

22. Parmar M.P., Kaur M., Bhavanam S., Mulla G.S.R., Ishfaq L., Vempati R., C M.F., Kandepi H.V., Er R., Sahu S., Davalgi S. A systematic review of the effects of smoking on the cardiovascular system and general health. *Cureus.* 2023;15(4):38073. doi: 10.7759/cureus.38073

23. Rose J.J., Krishnan-Sarin S., Exil V.J., Hamburg N.M., Fetterman J.L., Ichinose F., Perez-Pinzon M.A., Rezk-Hanna M., Williamson E.; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; Stroke Council; and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(8):703–728. doi: 10.1161/CIR.0000000000001160

24. Nitsch A., Kearns M., Mehler P. Pulmonary complications of eating disorders: a literature review. *J. Eat. Disord.* 2023;11(1):12. doi: 10.1186/s40337-023-00735-w
25. Sachs K.V., Harnke B., Mehler P.S., Krantz M.J. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *Int J. Eat. Disord.* 2016;49(3):238–248. doi: 10.1002/eat.22481
26. Ramón-Arbués E., Echániz-Serrano E., Martínez-Abadía B., Antón-Solanas I., Cobos-Rincón A., Santolalla-Arnedo I., Juárez-Vela R., Adam Jerue B. Predictors of the quality of life of university students: a cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;19(19):12043. doi: 10.3390/ijerph191912043
27. Melnychuk I.M., Yastremska S.O., Popovych D.V., Humeniuk V.V., Yefremova O.V., Novakova L.V., Shukatka O.V. Health dynamics of the medical university students during sports activities. *Wiad. Lek.* 2021;74(2):295–302.
28. Prontenko K.V., Griban G.P., Bloshchynskyi I.G., Melnychuk I.M., Popovych D.V., Nazaruk V.L., Yastremska S.O., Dzenzeliuk D.O., Novitska IV. Improvement of students' morpho-functional development and health in the process of sport-oriented physical education. *Wiad. Lek.* 2020;73(1):161–168.

Сведения об авторах:

Семелева Елена Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-6692-4968, e-mail: semelevaev@mrsu.ru
Ляпина Светлана Анатольевна, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8290-9418, e-mail: Lyapina13sveta@yandex.ru
Абелова Анна Петровна, ORCID: 0009-0002-7473-7016, e-mail: abelova.ann@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Semeleva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6692-4968, e-mail: semelevaev@mrsu.ru
Svetlana A. Lyapina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8290-9418,
e-mail: Lyapina13sveta@yandex.ru
Anna P. Abelova, ORCID: 0009-0002-7473-7016, e-mail: abelova.ann@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.08.2025
После доработки 08.09.2025
После повторной доработки 12.03.2026
Принята к публикации 13.03.2026

Received 02.08.2025
Revision received 08.09.2025
Second revision received 12.03.2026
Accepted 13.03.2026

Подписано в печать 29.04.2026. Выход в свет 30.04.2026. Формат 60×84/8.
Усл. печ. л. 17,2. Уч.-изд. л. 15,37. Тираж 20 экз. Заказ № 76. 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