

ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ РНИМУ ИМ. Н. И. ПИРОГОВА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Денис Ребриков, д. б. н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Александр Эттингер, д. м. н., профессор

РЕДАКТОРЫ Валентина Гейдебрект, к. б. н.; Надежда Тихомирова

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Евгений Лукьянов

ПЕРЕВОДЧИКИ Надежда Тихомирова, Вячеслав Витюк

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА Марины Дорониной

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. И. Аверин, д. м. н., профессор (Минск, Белоруссия)
М. Азизоглу, MD PhD (Стамбул, Турция)
Н. Н. Алипов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. В. Белоусов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
В. К. Боженко, д. м. н., к. б. н., профессор (Москва, Россия)
Н. А. Былова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)
Р. Р. Гайнетдинов, к. м. н. (Санкт-Петербург, Россия)
Г. Е. Гендлин, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Е. К. Гинтер, академик РАН, д. б. н. (Москва, Россия)
Л. Р. Горбачева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
И. Г. Гордеев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. В. Гудков, PhD, DSc (Буффало, США)
Н. В. Гуляева, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Е. И. Гусев, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Н. Даниленко, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Т. В. Зарубина, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
И. И. Затевахин, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Е. Каган, профессор (Питтсбург, США)
Ю. Г. Кжышковска, д. б. н., профессор (Гейдельберг, Германия)
Б. А. Кобринский, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. В. Козлов, MD PhD (Вена, Австрия)
Ю. В. Котелевцев, к. х. н. (Москва, Россия)
М. А. Лебедев, PhD (Дарем, США)
Н. Е. Мантурова, д. м. н. (Москва, Россия)
О. Ю. Милушкина, д. м. н., доцент (Москва, Россия)
З. Б. Митупов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
С. А. Мошковский, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
Д. Б. Мунблит, MSc, PhD (Лондон, Великобритания)

В. В. Негребецкий, д. х. н., профессор (Москва, Россия)
А. А. Новиков, д. б. н. (Москва, Россия)
Ю. П. Пивоваров, д. м. н., академик РАН, профессор (Москва, Россия)
Н. В. Полунина, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Г. В. Порядин, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
А. Ю. Разумовский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
О. Ю. Реброва, д. м. н. (Москва, Россия)
А. С. Рудой, д. м. н., профессор (Минск, Белоруссия)
А. К. Рылова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Ф. Семиглазов, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Н. А. Скоблина, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Т. А. Славянская, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. М. Смирнов, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
А. Спаллоне, д. м. н., профессор (Рим, Италия)
В. И. Стародубов, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. А. Степанов, член-корр. РАН, д. б. н., профессор (Томск, Россия)
С. В. Сучков, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Х. П. Тахчиди, академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Г. Е. Труфанов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
У. Н. Туманова, д. м. н. (Москва, Россия)
О. О. Фаворова, д. б. н., профессор (Москва, Россия)
М. Л. Филипенко, к. б. н. (Новосибирск, Россия)
Р. Н. Хазипов, д. м. н. (Марсель, Франция)
М. А. Чундокова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. Л. Шимановский, член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Л. Н. Шишкина, д. б. н. (Новосибирск, Россия)
А. И. Щеголев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Р. И. Якубовская, д. б. н., профессор (Москва, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ <http://vestnikrgmu.ru/login>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@vestnikrgmu.ru

СОТРУДНИЧЕСТВО manager@vestnikrgmu.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997

Журнал включен в Scopus. CiteScore 2023: 0,8

Журнал включен в WoS. JCR 2021: 0,5

Индекс Хирша (h²) журнала по оценке Google Scholar: 10

Scopus[®]

WEB OF SCIENCE[™]

Google
scholar

SCImago Journal & Country Rank 2020: 0,14

Журнал включен в Перечень 31.01.2020 (№ 507)

Здесь находится открытый архив журнала

SJR
Scimago Journal & Country Rank

 **ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**

CYBERLENINKA

DOI выпуска: 10.24075/vrgmu.2025-01

Свидетельство о регистрации средства массовой информации № 012769 от 29 июля 1994 г.

Учредитель и издатель — Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org



Подписано в печать 28.02.2025

Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula
www.print-formula.ru

BULLETIN OF RUSSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

BIOMEDICAL JOURNAL OF PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY

EDITOR-IN-CHIEF Denis Rebrikov, DSc, professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Alexander Oettinger, DSc, professor

EDITORS Valentina Geidebrekht, PhD; Nadezda Tikhomirova

TECHNICAL EDITOR Evgeny Lukyanov

TRANSLATORS Nadezda Tikhomirova, Vyacheslav Vityuk

DESIGN AND LAYOUT Marina Doronina

EDITORIAL BOARD

Averin VI, DSc, professor (Minsk, Belarus)

Azizoglu M, MD PhD (Istanbul, Turkey)

Alipov NN, DSc, professor (Moscow, Russia)

Belousov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Bozhenko VK, DSc, CSc, professor (Moscow, Russia)

Bylova NA, CSc, docent (Moscow, Russia)

Gainetdinov RR, CSc (Saint-Petersburg, Russia)

Gendlin GYe, DSc, professor (Moscow, Russia)

Ginter EK, member of RAS, DSc (Moscow, Russia)

Gorbacheva LR, DSc, professor (Moscow, Russia)

Gordeev IG, DSc, professor (Moscow, Russia)

Gudkov AV, PhD, DSc (Buffalo, USA)

Gulyaeva NV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Gusev EI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Danilenko VN, DSc, professor (Moscow, Russia)

Zarubina TV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Zatevakhin II, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Kagan VE, professor (Pittsburgh, USA)

Kzyshkowska YuG, DSc, professor (Heidelberg, Germany)

Kobrinskii BA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Kozlov AV, MD PhD, (Vienna, Austria)

Kotelevtsev YuV, CSc (Moscow, Russia)

Lebedev MA, PhD (Darem, USA)

Manturova NE, DSc (Moscow, Russia)

Milushkina OYu, DSc, professor (Moscow, Russia)

Mitupov ZB, DSc, professor (Moscow, Russia)

Moshkovskii SA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Munblit DB, MSc, PhD (London, Great Britain)

Negrebetsky VV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Novikov AA, DSc (Moscow, Russia)

Pivovarov YuP, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Polunina NV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Poryadin GV, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Razumovskii AYu, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Rebrova OYu, DSc (Moscow, Russia)

Rudoy AS, DSc, professor (Minsk, Belarus)

Rylova AK, DSc, professor (Moscow, Russia)

Semiglazov VF, corr. member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Skoblina NA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Slavyanskaya TA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Smirnov VM, DSc, professor (Moscow, Russia)

Spallone A, DSc, professor (Rome, Italy)

Starodubov VI, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Stepanov VA, corr. member of RAS, DSc, professor (Tomsk, Russia)

Suchkov SV, DSc, professor (Moscow, Russia)

Takhchidi KhP, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Trufanov GE, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)

Tumanova UN, MD (Moscow, Russia)

Favorova OO, DSc, professor (Moscow, Russia)

Filipenko ML, CSc, leading researcher (Novosibirsk, Russia)

Khazipov RN, DSc (Marsel, France)

Chundukova MA, DSc, professor (Moscow, Russia)

Schegolev AI, MD, professor (Moscow, Russia)

Shimanovskii NL, corr. member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

Shishkina LN, DSc, senior researcher (Novosibirsk, Russia)

Yakubovskaya RI, DSc, professor (Moscow, Russia)

SUBMISSION <http://vestnikrgmu.ru/login?lang=en>

CORRESPONDENCE editor@vestnikrgmu.ru

COLLABORATION manager@vestnikrgmu.ru

ADDRESS ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997

Indexed in Scopus. CiteScore 2023: 0,8

Scopus[®]

Scimago Journal & Country Rank 2020: 0,14

SJR
Scimago Journal & Country Rank

Indexed in WoS. JCR 2021: 0,5

WEB OF SCIENCE[™]

Listed in HAC 31.01.2020 (№ 507)



**ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ
КОМИССИЯ (ВАК)**

Five-year h-index is 10

Google
scholar

Open access to archive

CYBERLENINKA

Issue DOI: 10.24075/brsmu.2025-01

The mass media registration certificate № 012769 issued on July 29, 1994

Founder and publisher is Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License www.creativecommons.org



Approved for print 28.02.2025
Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

ОБЗОР	4
Биогенез и функционирование микроРНК: 30 лет после их открытия М. В. Писклова, Н. М. Баулина, Н. А. Матвеева, О. О. Фаворова miRNA biogenesis and functioning: 30 years since their discovery Pisklova MV, Baulina NM, Matveeva NA, Favorova OO	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	11
Модель прогноза вероятности летального исхода у больных с абдоминальным сепсисом М. В. Осиков, Л. Ф. Телешева, А. Г. Конашов, В. А. Конашов, А. В. Гусев, М. С. Бойко Predictive model for mortality in patients with abdominal sepsis Osikov MV, Telesheva LF, Konashov AG, Konashov VA, Gusev AV, Boyko MS	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	19
Изменение LIF и sLIFr в период реконвалесценции (новая коронавирусная инфекция, грипп) у пациентов с гипертонической болезнью О. А. Радаева, А. С. Симбирцев, Ю. А. Костина, М. С. Искандярова, Е. В. Негоднова, Г. А. Солодовникова, В. В. Еремеев, К. А. Красноглазова, И. О. Бабушкин LIF and sLIFr alterations during reconvalescence (novel coronavirus infection, influenza) in patients with essential hypertension Radaeva OA, Simbirteev AS, Kostina YuA, Iskandyarova MS, Negodnova EV, Solodovnikova GA, Eremeev VV, Krasnoglazova KA, Babushkin IO	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	29
Когнитивный резерв больных хронической ишемией мозга В. Ф. Фокин, Н. В. Пономарева, А. А. Шабалина, Р. Н. Коновалов, Р. Б. Медведев, А. И. Боровова, О. В. Лагода, М. В. Кротенкова, М. М. Танашян Cognitive reserve of patients with chronic cerebral ischemia Fokin VF, Ponomareva NV, Shabalina AA, Kononov RN, Medvedev RB, Boravova AI, Lagoda OV, Krotenkova MV, Tanashyan MM	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	36
Особенности микробиоты полости матки у пациенток с полипами эндометрия А. И. Ванакова, Н. В. Долгушина, П. А. Денисов, О. Д. Гончарук, В. В. Муравьева, Т. В. Припутневич Features of intrauterine microbiota in patients with endometrial polyps Vanakova AI, Dolgushina NV, Denisov PA, Goncharuk OD, Muravieva VV, Priputnevich TV	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	43
Оценка особенностей врожденных лимфоидных клеток у пациентов с множественной миеломой Е. А. Пашкина, О. С. Боева, В. И. Борисевич, В. С. Аббасова, И. П. Скачков, Я. А. Лазарев, В. В. Денисова Assessment of the features of innate lymphoid cells in patients with multiple myeloma Pashkina EA, Boeva OS, Borisevich VI, Abbasova VS, Skachkov IP, Lazarev YaA, Denisova VV	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	49
Мониторинг распространения COVID-19 среди больных туберкулезом в Москве Е. А. Котова, Е. В. Сумарокова, Е. М. Белиловский, Е. С. Мончаковская Monitoring the spread of COVID-19 across tuberculosis patients in Moscow Kotova EA, Sumarokova EV, Bellilovsky EM, Monchakovskaya ES	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	59
Генетический полиморфизм области процессинга p105/p50 NF- κ B1 при туберкулезе легких А. В. Мейер, Б. А. Тхоренко, Д. О. Иमेкина, А. П. Дутченко, Т. В. Пьянзова, К. Б. Карабчуков, М. Б. Лавряшина Genetic polymorphism of the NF-κB1 p105/p50 processing region in pulmonary tuberculosis Meyer AV, Thorenko BA, Imekina DO, Dutchenko AP, Pyanzova TV, Karabchukov KB, Lavryashina MB	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	65
Продукты окислительной деструкции белков как маркеры прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете М. В. Осиков, Л. А. Эфрос, Л. Ю. Журавлева, А. А. Федосов Oxidative protein destruction products as markers of chronic kidney disease progression in diabetes mellitus Osikov MV, Efros LA, Zhuravleva LYu, Fedosov AA	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	74
Особенности данных биоимпедансометрии и электромиографии у детей с детским церебральным параличом С. В. Власенко, Г. В. Лёвин, Э. А. Османов Feature of bioelectrical impedance analysis and electromyography data in children with cerebral palsy Vlasenko SV, Lyovin GV, Osmanov EA	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	81
Влияние методов стерилизации на цитотоксичность керамических медицинских имплантов А. Р. Билялов, С. В. Пятницкая, Г. А. Рафикова, В. Н. Акбашев, А. Т. Бикмеев, И. Ш. Ахатов, О. Р. Шангина, С. С. Чугунов, А. А. Тихонов The effect of sterilization methods on the cytotoxicity of ceramic medical implants Bilyalov AR, Platnitskaia SV, Rafikova GA, Akbashev VN, Bikmeyev AT, Akhatov ISh, Shangina OR, Chugunov SS, Tikhonov AA	
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	90
Когнитивные корреляты распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте Е. А. Петраш, А. А. Лисичкина, А. С. Карпенко, В. Б. Никишина, А. И. Полонец Cognitive correlates of deception recognition in the elderly and seniors Petraash EA, Lisichkina AA, Karpenko AS, Nikishina VB, Polonets AI	
ИСПРАВЛЕНИЯ	99

БИОГЕНЕЗ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ микроРНК: 30 ЛЕТ ПОСЛЕ ИХ ОТКРЫТИЯ

М. В. Писклова¹✉, Н. М. Баулина^{1,2}, Н. А. Матвеева^{1,2}, О. О. Фаворова^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е. И. Чазова, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Описана роль микроРНК (малых некодирующих РНК) в регуляции экспрессии генов. Связываясь с мРНК-мишенями, микроРНК контролируют экспрессию кодирующих эти мРНК генов на посттранскрипционном уровне, участвуя в физиологических и патологических процессах от эмбриогенеза до опухолевых заболеваний. С момента открытия этих молекул в 1993 г. различные научные группы исследуют функции и механизмы действия микроРНК. В статье рассмотрены пути биогенеза микроРНК, способы взаимодействия микроРНК с мРНК-мишенями и механизмы подавления трансляции и деградации мРНК. Результаты многочисленных исследований показали, что микроРНК можно использовать в медицине в качестве биомаркеров в диагностических и прогностических целях. Разработки в области терапии с использованием микроРНК открывают перспективы для лечения заболеваний, при которых нарушение регуляции генов играет ключевую роль.

Ключевые слова: микроРНК, регуляция экспрессии генов, биогенез микроРНК, диагностика, прогноз течения заболеваний, терапия

Финансирование: исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е. И. Чазова Минздрава России (№ 124020200013-3).

Вклад авторов: М. В. Писклова — сбор, анализ и систематизация литературных данных, планирование и написание первичного текста, подбор рисунков; Н. М. Баулина, О. О. Фаворова — планирование, структурирование текста статьи, редактирование; Н. А. Матвеева — анализ и систематизация литературных данных, написание статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Мария Владиславовна Писклова
ул. Академика Чазова, д. 15А, г. Москва, 121552, Россия; pisklova_maria@mail.ru

Статья получена: 24.11.2024 **Статья принята к печати:** 20.12.2024 **Опубликована онлайн:** 28.01.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.001

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

miRNA BIOGENESIS AND FUNCTIONING: 30 YEARS SINCE THEIR DISCOVERY

Pisklova MV¹✉, Baulina NM^{1,2}, Matveeva NA^{1,2}, Favorova OO^{1,2}

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The role of miRNAs (small non-coding RNAs) in regulation of gene expression is reported. By binding with target mRNAs miRNAs control expression of the genes encoding these mRNAs at post-transcriptional level taking part in physiological and pathological processes, from embryogenesis to neoplastic disorders. Various research teams have been studying the miRNA functions and mechanisms of action since the discovery of these molecules in 1993. The paper reports miRNA biogenesis pathways, modes of interaction between miRNAs and target mRNAs, and the mechanisms underlying suppression of translation and mRNA degradation. The results of numerous studies have shown that miRNAs can be used in medicine as biomarkers for diagnostic and prognostic purposes. Developments in miRNA therapeutics hold promise for the treatment of diseases, in which gene dysregulation plays a key role.

Keywords: miRNA, regulation of gene expression, miRNA biogenesis, diagnostics, prognosis of disease progression, therapy

Funding: the study was conducted within the framework of the State Assignment of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology (No. 124020200013-3).

Author contribution: Pisklova MV — literature data acquisition, analysis and systematization, planning and writing the manuscript draft, selecting drawings; Baulina NM, Favorova OO — planning, manuscript structuring, editing; Matveeva NA — literature data analysis and systematization, manuscript writing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Maria V. Pisklova
Akademika Chazova, 15A, Moscow, 121552, Russia; pisklova_maria@mail.ru

Received: 24.11.2024 **Accepted:** 20.12.2024 **Published online:** 28.01.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.001

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

В 1993 г. была описана короткая РНК нематоды *Caenorhabditis elegans*, которая не кодировала белок, но играла ключевую роль в регуляции развития нематоды, подавляя трансляцию мРНК белка LIN-14 [1, 2]. Эта малая РНК, названная lin-4, стала первой обнаруженной короткой РНК с регуляторными свойствами. В 2000 г. у *Caenorhabditis elegans* обнаружили вторую короткую РНК — let-7 с аналогичным механизмом действия [3]. С этого момента началось бурное изучение нового типа малых некодирующих РНК длиной 21–24 нуклеотида, названных микроРНК (miRNA), открытие которых значительно повлияло на устоявшиеся представления о регуляции работы генов. Если до этого открытия были

известны основные механизмы регуляции процессов транскрипции и сплайсинга РНК, осуществляемые специальными белками в ядре, то теперь к ним добавилось представление о последующем контроле экспрессии генов в цитоплазме с помощью микроРНК. Этот механизм имеет фундаментальное значение для развития и функционирования всех типов клеток и заключается в регуляции экспрессии генов-мишеней посредством взаимодействия с их мРНК на посттранскрипционном уровне. Присутствие молекул микроРНК обнаружено у разных видов эукариот, включая растения и животных, а также у некоторых вирусов [4]. В 2024 г. В. Эмбросу и Г. Равкану присуждена Нобелевская премия по физиологии

или медицине «за открытие микроРНК и их роли в посттранскрипционной регуляции гена».

За прошедшие годы установлено, что многочисленные микроРНК регулируют практически все физиологические и патологические процессы: от первых стадий эмбриогенеза до старения и смерти организма. Рассмотрим современное состояние знаний о биогенезе и функционировании микроРНК.

Распространенность микроРНК и их номенклатура

По данным последней версии miRBase, базы данных последовательностей и аннотаций микроРНК, на 17.03.2024 всего у 271 вида найдено 48 860 зрелых микроРНК, из них 2654 идентифицированы в организме человека. Число обнаруженных микроРНК продолжает расти. Спектр микроРНК, присутствующих у того или иного организма, напрямую зависит от сложности его строения [5]. Эволюционно родственные микроРНК объединены в различные семейства (у человека их 267), члены которых имеют высокоомологичные последовательности и некоторые общие мишени. Показана высокая консервативность нуклеотидных последовательностей некоторых микроРНК (в первую очередь в области связывания с мРНК-мишенью) в филогенезе. В целом, эволюция микроРНК тесно связана с эволюцией генов-мишеней [5].

МикроРНК нумеруют последовательно в порядке их открытия. Экспериментально подтвержденным зрелым микроРНК присваивают номер, который присоединяется к префиксу «miR» через дефис (например, miR-499). Перед «miR» может стоять трехбуквенное сокращение, указывающее на вид (например, для *Homo sapiens* — «hsa», для *Mus musculus* — «mmu»). К одинаковым по последовательности микроРНК, считываемым с разных областей генома, добавляют числовой суффикс с порядковым номером, например, hsa-miR-219-1 и hsa-miR-219-2. К названиям микроРНК, последовательности которых отличаются незначительно (на 1–2 нуклеотида), прибавляют буквенный суффикс, например, hsa-miR-130a и hsa-miR-130b; они формируют семейства. МикроРНК, гены которых физически расположены недалеко друг от друга и зачастую транскрибируются как единое целое, объединяют в кластеры, которые именуют либо по наименьшему номеру микроРНК в кластере (например, кластер miR-17), либо по наименьшему и наибольшему номерам микроРНК через дефис (кластер miR-17-92, состоящий из miR-17, miR-91, miR-18, miR-19, miR-19b, miR-20 и miR-92) [6].

Гены и биогенез микроРНК

Гены микроРНК в зависимости от их локализации относительно элементов генома можно отнести к межгенным, интронным и экзонным. Около 50% генов известных микроРНК расположены внутри белок-кодирующих и белок-некодирующих генов (гены-хозяева), по большей части в интронах и реже в экзонах. Гены микроРНК могут транскрибироваться как с самостоятельных промоторов, так и с промотора гена-хозяина [7]. Новые гены микроРНК образуются или в результате дубликации существующих генов микроРНК (так происходит в большинстве случаев), или *de novo* из шпилечных структур, расположенных внутри интронов или межгенных областей [8]. Структуры *de novo* возникают посредством различных механизмов:

1) инвертированной дубликации гена, который впоследствии станет мишенью микроРНК; 2) из генов транспозонов; 3) спонтанной эволюции из случайных последовательностей [8].

Наиболее распространенный путь биогенеза микроРНК получил название канонического. Помимо него, описаны другие пути образования микроРНК, в которых участвуют другие белки и пропущены один или несколько этапов канонического биогенеза; их называют неканоническими [9].

Канонический путь биогенеза микроРНК

У животных в каноническом варианте с гена микроРНК с помощью РНК-полимеразы II транскрибируется первичная микроРНК (pri-miRNA, primary miRNA), которая затем подвергается 5'-кэпированию, 3'-полиаденилированию и сплайсингу (рис. 1).

Далее микропроцессорный комплекс, состоящий из рибонуклеазы III (Drosha) и белка DGCR8 (DiGeorge Syndrome Critical Region 8, он же Pasha — Partner of Drosha), разрезает первичную микроРНК до пре-микроРНК (предшественник микроРНК, precursor miRNA, pre-miRNA) длиной 70–120 нуклеотидов. Пре-микроРНК представляет собой шпильку, состоящую из одноцепочечного участка (терминальная петля) и двуцепочечного стебля со свободно выступающими двумя нуклеотидами на 3'-конце. Выступающие нуклеотиды распознаются белком экспортином-5 (XPO5), который при участии ГТФ-связывающего белка Ran переносит пре-микроРНК из ядра в цитоплазму. В цитоплазме (рис. 1, справа) рибонуклеаза III Dicer вырезает из пре-микроРНК терминальную петлю, в результате чего образуется дуплекс из двух зрелых микроРНК длиной 21–24 нуклеотида [10]. В зависимости от положения зрелой цепи микроРНК в шпильке пре-микроРНК их названия сопровождаются суффиксами -3p или -5p (например, цепь hsa-miR-25-5p локализована на 5'-конце пре-микроРНК hsa-miR-25, а цепь hsa-miR-25-3p — на 3'-конце). После вырезания терминальной петли дуплекс микроРНК связывается с белком семейства Argonaute (AGO) в составе комплекса RISC (RNA-induced silencing complex, РНК-индуцированный комплекс сайленсинга генов) — так образуется промежуточный пре-RISC-комплекс. Одна из двух цепей РНК-дуплекса диссоциирует и, как правило, подвергается деградации, а другая остается в составе комплекса miRISC. Цепь, оставшаяся в составе этого комплекса, называют направляющей, а диссоциирующую — пассажирской [10]. Далее происходит связывание направляющей цепи микроРНК в составе комплекса miRISC с мРНК-мишенью.

У растений канонический путь несколько отличается от такового у животных. При-микроРНК процессируется в ядре сразу до микроРНК-дуплекса с помощью белка-гомолога Dicer, DICER-LIKE 1 (DCL1), который отвечает за оба события процессинга, необходимые для созревания микроРНК [4]. Предшественник стеблевой петли у растений длиннее и более изменчив. В отличие от билатеральных животных, у растений микроРНК подвергаются метилированию с помощью белка HEN1.

Неканонические пути биогенеза микроРНК

В процессинге при неканонических (альтернативных) путях созревания микроРНК принимают участие не все белки канонического пути. Выделяют Drosha- и DGSR8-независимые (микропроцессор-независимые) и Dicer-независимые пути биогенеза микроРНК. В большинстве

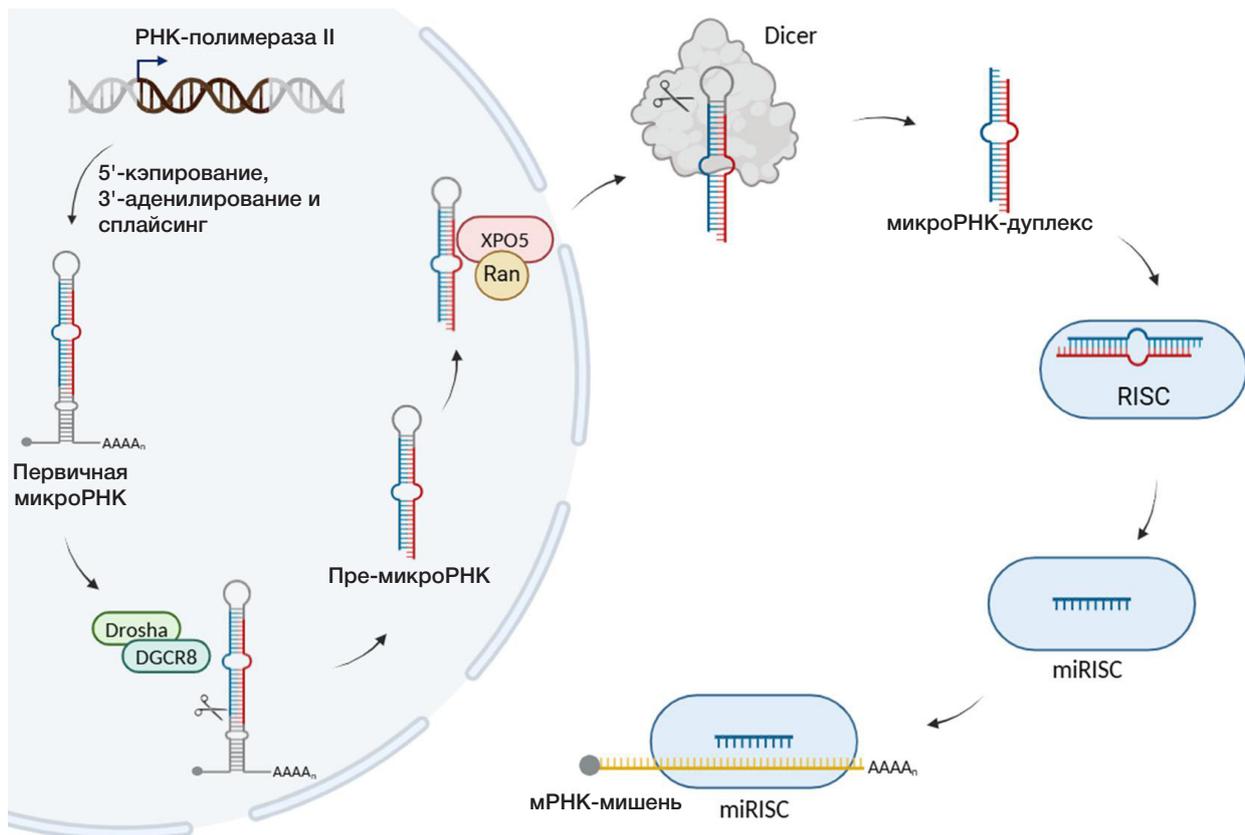


Рис. 1. Канонический биогенез микроРНК и формирование функционально активного комплекса miRISC. AAAA_n — поли(А)-хвосты на 3'-концах молекул мРНК и микроРНК; DGCR8 — DiGeorge syndrome critical region 8 (регион 8, критический для синдрома Ди Джорджи); Dicer, Drosha — эндорибонуклеазы из семейства РНКазы III; miRISC — РНК-индуцируемый комплекс выключения гена, связанный с цепью микроРНК; Ran — Ras-related nuclear protein (ГТФ-связывающий ядерный белок); RISC — RNA-induced silencing complex, РНК-индуцированный комплекс сайленсинга генов; XPO5 — экспортин-5; пре-микроРНК — предшественник микроРНК. Серым кругом на изображении первичной микроРНК обозначен 5'-кэп

Drosha-независимых путей предшественники микроРНК являются побочными продуктами процессинга других РНК (например, малой ядерной РНК или транспортной РНК) и не требуют гидролиза микропроцессорным комплексом [11]. При Dicer-независимом процессинге осуществляется гидролиз при-микроРНК микропроцессорным комплексом, но получающийся в итоге стебель шпильчатой структуры слишком короток для узнавания Dicer. Вследствие этого предшественник микроРНК напрямую загружается на белок AGO, который надрезает одну из цепей микроРНК, а затем полученный при помощи poly(A)-специфичной рибонуклеазы (PARN) промежуточный продукт укорачивается до получения зрелой молекулы [10].

Выбор функционально активной цепи микроРНК

Выбор направляющей цепи между цепями -5p и -3p связан с термодинамической нестабильностью дуплекса и нуклеотидным составом микроРНК [12]. 5'-конец микроРНК-дуплекса встраивается в специальный карман, сформированный доменами MID и PIWI белка AGO. Эти домены чувствительны к нуклеотидному составу дуплекса и связывают урацил в два раза сильнее, чем аденин, и в 30 раз сильнее, чем цитозин или гуанин, т. е. предпочтение отдается цепи, богатой урацилом на 5'-конце. AGO также, по-видимому, предпочитает загружать ту цепь дуплекса, которая имеет более низкую относительную термодинамическую стабильность. Считается, что за термодинамическую стабильность отвечают первые четыре нуклеотида на каждом конце дуплекса, а разница в одну дополнительную водородную связь на

одном из концов достаточна, чтобы повлиять на выбор направляющей и пассажирской цепей. Как правило, 5'-концы деградирующих пассажирских цепей богаты пиримидином, а направляющих цепей — пуринами [12].

Распознавание и связывание мРНК-мишени молекулой микроРНК

Комплекс miRISC, связанный с мРНК-мишенью, взаимодействует с белком GW182 (белок, содержащий глицин-триптофановый повтор 182 кДа). GW182 действует как молекулярный каркас для соединения белка AGO в составе комплекса miRISC и нижестоящих эффекторных комплексов, участвующих в микроРНК-опосредованной трансляционной репрессии мРНК-мишени [7].

Для облегчения распознавания и связывания мРНК-мишени белок AGO позиционирует направляющую цепь микроРНК в пространстве. Участок направляющей цепи микроРНК со второго по седьмой нуклеотид на 5'-конце называют затравочной областью (seed region); он отвечает за связывание мРНК-мишени и имеет решающее значение для ее распознавания [13]. В распознавании участвуют также нуклеотиды 8 и 13–16 последовательности микроРНК [10]. Обычно в молекуле мРНК-мишени сайт связывания с miRISC находится в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR). Описаны достаточно редкие неканонические сайты связывания в кодирующей и 5'-UTR областях мРНК, взаимодействуя с которыми микроРНК также подавляют трансляцию мРНК. В ряде случаев микроРНК могут взаимодействовать с промоторной областью генов, активируя их транскрипцию [14].

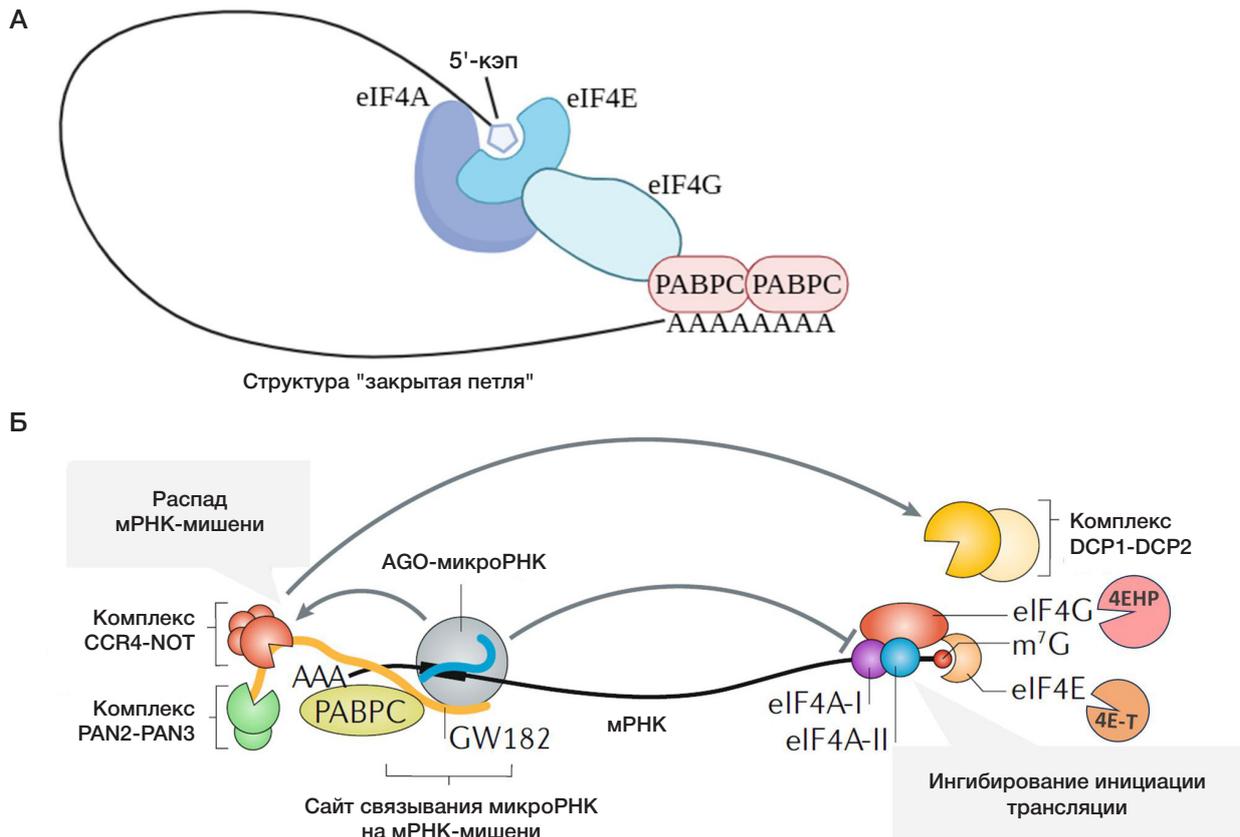


Рис. 2. Описанные механизмы микроРНК-опосредованного подавления экспрессии генов. **А.** Ингибирование формирования «закрытой петли» мРНК-мишени. Под воздействием RISC-комплекса PABPC диссоциирует от поли(А)-хвоста мРНК-мишени, что делает невозможным его взаимодействие с eIF4G и препятствует формированию «закрытой петли», необходимой для инициации трансляции мРНК. **Б.** Распад мРНК-мишени (слева) и ингибирование инициации трансляции мРНК за счет препятствия сборке комплекса фактора инициации трансляции эукариот 4F (справа). Черной линией обозначена мРНК-мишень; желтой — белок GW182, являющийся каркасом для белков CCR4-NOT и PAN2-PAN3; голубой — направляющая цепь микроРНК в составе miRISC-комплекса. Серыми стрелками показаны привлечение белками AGO комплекса CCR4-NOT и последующее привлечение комплексом CCR4-NOT декэпирующих белков DCP1 и DCP2. Модифицировано из [17]

Механизмы микроРНК-опосредованного подавления экспрессии генов

Как сказано выше, распознавание молекулой микроРНК мРНК-мишени, как правило, приводит к подавлению трансляции этой мРНК. При полной комплементарности, наблюдаемой преимущественно у растений, мРНК-мишень разрезается внутри miRISC белком AGO, обладающим эндонуклеазной активностью РНКазы H, в участке, комплементарном нуклеотидам 10 и 11 направляющей цепи микроРНК (эндонуклеазное расщепление мРНК) [4, 15]. В большинстве клеток животных сайты связывания в мРНК не полностью комплементарны затравочной области микроРНК. В этом случае иницируются miRISC-опосредованные репрессия трансляции и дестабилизация мРНК-мишени с ее последующей деградацией [7].

Хотя точные механизмы этих процессов у млекопитающих остаются предметом изучения, общепризнанно мнение, что поначалу происходит репрессия трансляции, а позже — дестабилизация и распад мРНК-мишени [16]. Описано несколько механизмов репрессии трансляции, один из которых — ингибирование формирования «закрытой петли» мРНК-мишени (рис. 2А). Белок PABPC, связанный с 3'-поли(А)-хвостом мРНК-мишени, стабилизирует взаимодействие 5'-кэпа с комплексом фактора инициации трансляции эукариот 4F, состоящего из eIF4A, eIF4G и eIF4E, посредством связывания с eIF4G. Концы мРНК сближаются, и образуется структура «закрытая петля», облегчающая инициацию трансляции и рециклинг рибосом.

Белок AGO в составе miRISC-комплекса вызывает диссоциацию белка PABPC, что приводит к нарушению формирования «закрытой петли» и ингибированию инициации трансляции. К другим механизмам относятся ингибирование инициации трансляции мРНК за счет препятствия сборке комплекса фактора инициации трансляции эукариот 4F. Они включают привлечение miRISC-комплексом ингибиторов трансляции 4E-T и 4EHP с последующей диссоциацией eIF4E и eIF4G или диссоциацию субъединицы eIF4A (рис. 2Б, справа). Механизмы не являются взаимоисключающими и могут работать одновременно с разной скоростью. Преобладание конкретного механизма зависит от природы отдельных мРНК-мишеней и типа клеток [16]. После репрессии трансляции происходит дестабилизация мРНК-мишени, включающая деаденилирование и декэпирование с последующей экзонуклеолитической деградацией мРНК (микроРНК-опосредованный распад мРНК-мишени) (рис. 2Б, слева). Вначале белки семейства AGO рекрутируют белок GW182, который, взаимодействуя с поли(А)-связывающим белком PABPC, вызывает его диссоциацию от поли(А)-хвоста мРНК. Это увеличивает доступность поли(А)-хвоста мРНК для деаденилаз CCR4-NOT и PAN2-PAN3, которые также привлекаются белком GW182. В результате происходит деаденилирование мРНК. Кроме того, комплекс CCR4-NOT привлекает белки DCP1 и DCP2, декэпирующие мРНК-мишени, что делает их доступными для деградации экзонуклеазой XRN1 [16].

МикроРНК свойственна избыточность (или вырожденность): уровень экспрессии одной мРНК могут регулировать разные микроРНК, для которых есть свои сайты посадки. При этом микроРНК обладает плейотропностью: одна микроРНК может взаимодействовать с разными мРНК-мишенями. У животных за счет часто встречающейся неполной комплементарности у одной микроРНК гораздо больше мишеней, чем у растений [4]. Сочетание этих свойств приводит к формированию сложной микроРНК-опосредованной регуляторной сети.

Локализация микроРНК в клетке

Ранее предполагалось, что микроРНК выполняет свою функцию только в цитоплазме. Однако недавние исследования показали, что цитоплазматический комплекс miRISC может быть импортирован в ядро [18]. Ядерный miRISC-комплекс по составу либо аналогичен цитоплазматическому, либо может существовать в виде отдельного комплекса AGO-микроРНК. Ядерный miRISC связывается с комплементарными ядерными транскриптами или, в отсутствие таковых, снова экспортируется в цитоплазму. Накопление микроРНК в цитоплазме или в ядре частично определяется локализацией ее мРНК-мишеней. В ядре микроРНК может выполнять ряд функций: 1) регуляцию экспрессии генов путем связывания с их промотором; 2) связывание и подавление функции длинных некодирующих РНК; 3) нарушение биогенеза микроРНК посредством связывания с при-микроРНК; 4) точную настройку экспрессии мРНК-мишени за счет удержания микроРНК в ядре [19].

Известно, что микроРНК могут высвобождаться из клетки, переноситься с током крови и воздействовать на другие клетки организма, опосредуя межклеточную коммуникацию. Вне клетки микроРНК могут находиться в составе мембранных пузырьков — экзосом, микровезикул, а также в апоптотических тельцах, которые образуются в результате гибели клеток. Во внеклеточной среде большая часть микроРНК (90%) переносится белками AGO, остальные 10% циркулируют в комплексе с липопротеинами высокой плотности [20].

Вовлеченность микроРНК в физиологические и патологические процессы в клетке

МикроРНК регулируют практически все процессы в клетке: метаболизм, прохождение по клеточному циклу, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, поэтому нарушение их регуляторных свойств может приводить к различным заболеваниям [21]. Действительно, изменения в уровнях микроРНК у человека наблюдаются при широком спектре патологий: при опухолевых, сердечно-сосудистых, неврологических и аутоиммунных заболеваниях, воспалении, заболеваниях желудочно-кишечного тракта и скелетной мускулатуры [22]. С момента открытия микроРНК их роль активно исследуют в контексте различных патологий, и на данный момент накоплены сведения о том, уровни каких микроРНК наиболее часто изменяются в пораженных тканях при определенных состояниях, какие из микроРНК обладают протективным эффектом, а какие — наоборот, способствуют формированию патологического фенотипа.

МикроРНК изучают как непосредственно в образцах тканей пациентов, так и в экспериментах *in vivo*, *in vitro*, а также *in silico*, используя последний подход для построения предварительных гипотез. Среди всех биологических

материалов пациентов для исследования роли микроРНК в этиопатогенезе лучше всего подходят биоптаты пораженных тканей, однако их получение связано с инвазивным вмешательством, и, как правило, они труднодоступны. В связи с этим чаще всего объектом исследования становятся циркулирующие микроРНК. Это микроРНК, которые в результате повреждения тканей, апоптоза, некроза или активной секреции из клеток высвобождаются во внеклеточное пространство и циркулируют в организме [7]. Такие микроРНК обнаруживаются в плазме и сыворотке крови, моче, слезах, слюне, в семенной, перитонеальной и спинномозговой жидкостях, грудном молоке и бронхиальных лаважах [7]. Они могут регулировать активность клеток-мишеней, выступая тем самым в качестве межклеточных сигнальных молекул. Например, секретируемые из эндотелия микроРНК регулируют активность гладкомышечных клеток сосудов, а онкогенные микроРНК в экзосомах увеличивают инвазивность клеток рака молочной железы [23, 24].

Цркулирующие микроРНК стабильны при высоких pH и температуре и устойчивы к деградации, поэтому представляются привлекательными кандидатами для использования в качестве биомаркеров. И действительно, имеются работы, в которых эти циркулирующие молекулы используют для дифференциальной диагностики, ранней диагностики, прогноза течения заболеваний, оценки тяжести патологии или для контроля ответа на терапию [25]. Поскольку микроРНК могут регулировать трансляцию нескольких мРНК-мишеней, некоторые авторы предлагают оценивать диагностическую способность не одной определенной микроРНК, а набора микроРНК (сигнатур), который будет более специфичным для заболевания [26]. Например, оценка уровня набора из трех микроРНК в моче при волчаночном нефрите позволяет выявить ранний фиброз почек и прогнозировать развитие почечной недостаточности [27].

Использование микроРНК для терапевтических целей основано либо на восполнении уровней необходимых микроРНК с помощью введения соответствующих синтетических аналогов (миметиков микроРНК), либо на ингибировании целевых микроРНК путем введения антисмысловых микроРНК или же микроРНК-губок (их еще называют «конкурирующие эндогенные РНК») — транскриптов псевдогенов, длинных некодирующих РНК, кольцевых РНК и мРНК, которые связывают пул микроРНК, конкурируя с их мишенями. Так, miR-34a подавляет экспрессию более 30 онкогенов, участвующих в уклонении опухолевых клеток от иммунной системы. Поскольку экспрессия этой микроРНК часто снижена при различных злокачественных опухолях, был разработан синтетический миметик miR-34a, MRX34, для лечения злокачественных опухолей кожи, легких, почек и печени [28]. В настоящее время у ряда биофармацевтических компаний (Santaris Pharma, Roche Pharmaceuticals, Regulus therapeutics, Mirna Therapeutics Inc., miRagen Therapeutics и EnGeneC) имеются программы применения микроРНК для терапии опухолей. Хотя несколько клинических испытаний микроРНК как потенциальных лекарственных средств было прекращено из-за серьезных побочных эффектов и токсичности, исследования применения микроРНК в терапевтической практике продолжают и вселяют большие надежды [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

30 лет со времени открытия микроРНК — это немалый срок, в течение которого число исследований микроРНК

неуклонно возрастало. Накопленные за это время данные не только расширили наши знания о механизмах регуляции активности генов, но и открыли новые горизонты в понимании их роли в физиологических и патологических процессах, протекающих в организме. При многих патологиях микроРНК могут служить в качестве надежных биомаркеров, а в ряде случаев модуляция активности микроРНК используется

для терапии различных заболеваний. Однако всесторонний анализ участия отдельных микроРНК в клеточных процессах или в патогенезе конкретных заболеваний выходит за рамки нашей работы. Мы постарались познакомить читателя с широким спектром возможностей, которыми обладают эти малые РНК, и с перспективами их дальнейшего изучения и использования.

Литература

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75 (5): 843–54. DOI:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993; 75 (5): 855–62. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000; 403 (6772): 901–06. DOI: 10.1038/35002607.
- Moran Y, Agron M, Praher D, Technau U. The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. *Nat Ecol Evol*. 2017; 1 (3): 27. DOI: 10.1038/s41559-016-0027.
- Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 409. DOI: 10.3389/fcell.2020.00409.
- Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease. *Vet pathol*. 2013; 51 (4): 759. DOI: 10.1177/0300985813502820.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
- Liu N, Okamura K, Tyler DM, Phillips MD, Chung WJ, Lai EC. The evolution and functional diversification of animal microRNA genes. *Cell Res*. 2008; 18 (10): 985. DOI: 10.1038/cr.2008.278.
- Abdelfattah AM, Park C, Choi MY. Update on non-canonical microRNAs. *Biomol Concepts*. 2014; 5 (4): 275. DOI: 10.1515/bmc-2014-0012.
- Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 5–20. DOI: 10.1038/s41580-018-0059-1.
- Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol Cell*. 2011; 43 (6): 892–903. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.07.024.
- Medley JC, Panzade G, Zinovyeva AY. microRNA strand selection: Unwinding the rules. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021; 12 (3): e1627. DOI: 10.1002/wrna.1627.
- Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife*. 2015; 4: e05005. DOI: 10.7554/eLife.05005.
- Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell*. 2016; 64 (2): 320–33. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.004.
- Pratt AJ, MacRae IJ. The RNA-induced Silencing Complex: A Versatile Gene-silencing Machine. *J Biol Chem*. 2009; 284 (27): 17897. DOI:10.1074/jbc.R900012200.
- Iwakawa HO, Tomari Y. Life of RISC: Formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex. *Mol Cell*. 2022; 82 (1): 30–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.11.026.
- Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 21–37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7.
- Wong JLL, Ritchie W, Gao D, Lau KA, Gonzalez M, Choudhary A, et al. Identification of nuclear-enriched miRNAs during mouse granulopoiesis. *J Hematol Oncol*. 2014; 7: 42. DOI: 10.1186/1756-8722-7-42.
- Hu X, Yin G, Zhang Y, Zhu L, Huang H, Lv K. Recent advances in the functional explorations of nuclear microRNAs. *Front Immunol*. 2023; 14: 1097491. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097491.
- Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012; 110 (3): 483–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247452.
- Ardekani AM, Naeini MM. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2010; 2 (4): 161.
- Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol*. 2018; 233 (3): 2007–18. DOI: 10.1002/jcp.25854.
- Zhu JJ, Liu YF, Zhang YP, Zhao CR, Yao WJ, Li YS, et al. VAMP3 and SNAP23 mediate the disturbed flow-induced endothelial microRNA secretion and smooth muscle hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114 (31): 8271. DOI: 10.1073/pnas.1700561114.
- Yang M, Chen J, Su F, Yu B, Su F, Lin L, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2011; 10: 117. DOI: 10.1186/1476-4598-10-117.
- Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 7167. DOI: 10.3390/ijms23137167.
- Backes C, Meese E, Keller A. Specific miRNA Disease Biomarkers in Blood, Serum and Plasma: Challenges and Prospects. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (6): 509–18. DOI: 10.1007/s40291-016-0221-4.
- Solé C, Moliné T, Vidal M, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. An Exosomal Urinary miRNA Signature for Early Diagnosis of Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Cells*. 2019; 8 (8): 773. DOI: 10.3390/cells8080773.
- Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest new drugs*. 2016; 35 (2): 180. DOI: 10.1007/s10637-016-0407-y.
- Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (3): 1469. DOI: 10.3390/ijms25031469.

References

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75 (5): 843–54. DOI:10.1016/0092-8674(93)90529-Y
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993; 75 (5): 855–62. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000; 403 (6772): 901–06. DOI: 10.1038/35002607.
- Moran Y, Agron M, Praher D, Technau U. The evolutionary origin of plant and animal microRNAs. *Nat Ecol Evol*. 2017; 1 (3): 27. DOI: 10.1038/s41559-016-0027.
- Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8: 409. DOI: 10.3389/fcell.2020.00409.
- Bhaskaran M, Mohan M. MicroRNAs: History, Biogenesis, and Their Evolving Role in Animal Development and Disease. *Vet pathol*. 2013; 51 (4): 759. DOI: 10.1177/0300985813502820.
- O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA

- Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
8. Liu N, Okamura K, Tyler DM, Phillips MD, Chung WJ, Lai EC. The evolution and functional diversification of animal microRNA genes. *Cell Res*. 2008; 18 (10): 985. DOI: 10.1038/cr.2008.278.
 9. Abdelfattah AM, Park C, Choi MY. Update on non-canonical microRNAs. *Biomol Concepts*. 2014; 5 (4): 275. DOI: 10.1515/bmc-2014-0012.
 10. Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 5–20. DOI: 10.1038/s41580-018-0059-1.
 11. Yang JS, Lai EC. Alternative miRNA biogenesis pathways and the interpretation of core miRNA pathway mutants. *Mol Cell*. 2011; 43 (6): 892–903. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.07.024.
 12. Medley JC, Panzade G, Zinovyeva AY. microRNA strand selection: Unwinding the rules. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021; 12 (3): e1627. DOI: 10.1002/wrna.1627.
 13. Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife*. 2015; 4: e05005. DOI: 10.7554/eLife.05005.
 14. Broughton JP, Lovci MT, Huang JL, Yeo GW, Pasquinelli AE. Pairing beyond the Seed Supports MicroRNA Targeting Specificity. *Mol Cell*. 2016; 64 (2): 320–33. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.09.004.
 15. Pratt AJ, MacRae IJ. The RNA-induced Silencing Complex: A Versatile Gene-silencing Machine. *J Biol Chem*. 2009; 284 (27): 17897. DOI:10.1074/jbc.R900012200.
 16. Iwakawa HO, Tomari Y. Life of RISC: Formation, action, and degradation of RNA-induced silencing complex. *Mol Cell*. 2022; 82 (1): 30–43. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.11.026.
 17. Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019; 20 (1): 21–37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7.
 18. Wong JLL, Ritchie W, Gao D, Lau KA, Gonzalez M, Choudhary A, et al. Identification of nuclear-enriched miRNAs during mouse granulopoiesis. *J Hematol Oncol*. 2014; 7: 42. DOI: 10.1186/1756-8722-7-42.
 19. Hu X, Yin G, Zhang Y, Zhu L, Huang H, Lv K. Recent advances in the functional explorations of nuclear microRNAs. *Front Immunol*. 2023; 14: 1097491. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1097491.
 20. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012; 110 (3): 483–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247452.
 21. Ardekani AM, Naeini MM. The Role of MicroRNAs in Human Diseases. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2010; 2 (4): 161.
 22. Paul P, Chakraborty A, Sarkar D, Langthasa M, Rahman M, Bari M, et al. Interplay between miRNAs and human diseases. *J Cell Physiol*. 2018; 233 (3): 2007–18. DOI: 10.1002/jcp.25854.
 23. Zhu JJ, Liu YF, Zhang YP, Zhao CR, Yao WJ, Li YS, et al. VAMP3 and SNAP23 mediate the disturbed flow-induced endothelial microRNA secretion and smooth muscle hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (31): 8271. DOI: 10.1073/pnas.1700561114.
 24. Yang M, Chen J, Su F, Yu B, Su F, Lin L, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2011; 10: 117. DOI: 10.1186/1476-4598-10-117.
 25. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 7167. DOI: 10.3390/ijms23137167.
 26. Backes C, Meese E, Keller A. Specific miRNA Disease Biomarkers in Blood, Serum and Plasma: Challenges and Prospects. *Mol Diagn Ther*. 2016; 20 (6): 509–18. DOI: 10.1007/s40291-016-0221-4.
 27. Solé C, Moliné T, Vidal M, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. An Exosomal Urinary miRNA Signature for Early Diagnosis of Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Cells*. 2019; 8 (8): 773. DOI: 10.3390/cells8080773.
 28. Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, Borad M, Kang YK, Stoudemire J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest new drugs*. 2016; 35 (2): 180. DOI: 10.1007/s10637-016-0407-y.
 29. Seyhan AA. Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (3): 1469. DOI: 10.3390/ijms25031469.

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ВЕРОЯТНОСТИ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

М. В. Осиков^{1,3} ✉, Л. Ф. Телешева¹, А. Г. Конашов^{1,2}, В. А. Конашов^{1,2}, А. В. Гусев^{1,3}, М. С. Бойко¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Городская клиническая больница № 8, Челябинск, Россия

³ Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

Летальность среди пациентов с различными формами сепсиса составляет 36,2–47,7%. Прогнозирование вероятности летального исхода при сепсисе критически важно для принятия клинических решений, стратификации риска пациентов и улучшения общей выживаемости. Целью исследования было разработать математическую модель прогноза исхода сепсиса у пациентов с абдоминальной хирургической патологией. Исследование выполняли на 64 больных с диагностированным абдоминальным сепсисом (АС). В зависимости от исходов АС были выделены группа 1 ($n = 46$) с благоприятным исходом и группа 2 ($n = 18$) с летальным исходом. Использовали клинические шкалы и лабораторные методы исследования с оценкой показателей на 1, 3 и 7 сутки с момента диагностирования АС. На 3 и 7 сутки показатели SOFA в группе с неблагоприятным исходом АС были значимо выше, чем в группе с благоприятным исходом. В общем анализе крови у пациентов в группе 2 наблюдалось уменьшение абсолютного количества лимфоцитов на 1 сутки в сравнении с группой 1. Среди биохимических показателей выявлено увеличение концентрации в сыворотке С-реактивного белка, мочевины, креатинина, лактата, прокальцитонина, прямого билирубина, активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. Также в группе 2 выявлено снижение респираторного индекса на 3 и 7 сутки, насыщения венозной крови кислородом — на 1 и 7 сутки. Построена модель логистической регрессии и создана программа для ЭВМ «Калькулятор прогноза летальности при АС». Разработана модель вероятности летального исхода у пациентов с АС. Высокий уровень С-РБ, креатинина в сыворотке крови, а также снижение насыщения венозной крови кислородом служат значимыми прогностическими маркерами летального исхода у пациентов с АС.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, летальность, прогноз, модель

Вклад авторов: М. В. Осиков, Л. Ф. Телешева, А. Г. Конашов — концепция и дизайн исследования; В. А. Конашов, А. Г. Конашов, А. В. Гусев, М. С. Бойко — сбор и обработка материала; В. А. Конашов, А. Г. Конашов — написание текста; М. В. Осиков — редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 02 ноября 2023 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Михаил Владимирович Осиков
prof.osikov@yandex.ru

Статья получена: 31.01.2025 **Статья принята к печати:** 14.02.2025 **Опубликована онлайн:** 23.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.008

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PREDICTIVE MODEL FOR MORTALITY IN PATIENTS WITH ABDOMINAL SEPSIS

Osikov MV^{1,3} ✉, Telesheva LF¹, Konashov AG^{1,2}, Konashov VA^{1,2}, Gusev AV^{1,3}, Boyko MS¹

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² City Clinical Hospital No. 8, Chelyabinsk, Russia

³ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

Mortality among patients with various forms of sepsis is 36.2–47.7%. Predicting the likelihood of death associated with sepsis is critically important for clinical decision-making, stratifying patient risk, and improving overall survival. The study aimed to develop a mathematical model for predicting the outcome of sepsis in patients with abdominal surgical pathology. The study involved 64 patients diagnosed with abdominal sepsis (AS). Based on the AS outcomes, group 1 ($n = 46$) with favorable outcomes and group 2 ($n = 18$) with fatal outcomes were allocated. Clinical scales and laboratory testing methods were used to evaluate parameters on days 1, 3, and 7 since the AS diagnosis. On days 3 and 7, SOFA scores of the group with adverse AS outcomes were significantly higher, than that of the group with favorable outcomes. Complete blood counts of patients in group 2 showed the decrease in absolute lymphocyte counts on day 1 compared to group 1. As for blood biochemistry parameters, elevated serum levels of C-reactive protein, urea, creatinine, lactate, procalcitonin, direct bilirubin, as well as aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and alkaline phosphatase activity were observed. Furthermore, a decrease in respiratory index on days 3 and 7 and venous oxygen saturation on days 1 and 7 was observed. A logistic regression model was constructed, and a software tool "Calculator for Predicting Mortality in AS" was developed. A model to predict the probability of fatal outcome in patients with AS was created. High serum CRP and creatinine levels, as well as the decrease in venous oxygen saturation serve as significant prognostic markers of fatal outcome in patients with AS.

Keywords: abdominal sepsis, mortality, prognosis, model

Author contribution: Osikov MV, Telesheva LF, Konashov AG — study concept and design; Konashov VA, Konashov AG, Gusev AV, Boyko MS — data acquisition and processing; Konashov VA, Konashov AG — manuscript writing; Osikov MV — editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 10 dated 02 November 2023).

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail V. Osikov
prof.osikov@yandex.ru

Received: 31.01.2025 **Accepted:** 14.02.2025 **Published online:** 23.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.008

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Сепсис — типовая форма патологии, в основе которой лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей полиорганной дисфункции [1]. Летальность среди пациентов с различными формами сепсиса, поступающих в отделения интенсивной терапии по всему миру, составляет 36,2–47,7% [2]. Наиболее распространенными источниками инфекции при сепсисе являются легкие (64%), брюшная полость (20%), система кровообращения (15%) и мочевыводящие пути (14%) [3].

Абдоминальный сепсис (АС) — это синдром, в основе которого лежит системная воспалительная реакция организма на интраабдоминальную инфекцию, приводящий к острой органной дисфункции [4]. Интраабдоминальные инфекции являются второй по частоте причиной сепсиса после легочного очага [4]. Осложненные интраабдоминальные инфекции приводят к развитию местного или разлитого перитонита, что вызывает органную недостаточность и в итоге АС [4]. Смертность от АС колеблется от 7,6 до 36% [4].

Многие клинические и лабораторные маркеры не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для идентификации прогноза исходов заболевания, а также охарактеризовать индивидуальный прогноз. В последние годы алгоритмы построения логистических регрессионных моделей для прогнозирования исходов абдоминального сепсиса путем применения моделей регрессии Акаике (AIC) превосходят традиционные статистические методы [7]. Математическая модель прогноза вероятности летального исхода у больных с АС позволит внести изменения в хирургическую тактику лечения, своевременно определить показания к экстракорпоральным методам лечения (селективная гемосорбция цитокинов, сочетанная с адсорбцией липополисахаридов, гемодиализация, плазмообмен, селективная плазмофильтрация) и интенсифицировать терапию.

Цель работы — разработать математическую модель прогноза вероятности летального исхода сепсиса у пациентов с абдоминальной хирургической патологией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен поперечный срез сплошным методом выборки по мере госпитализации пациентов с абдоминальной хирургической патологией в отделение реанимации и интенсивной терапии ГАУЗ ОЗП «ГКБ № 8 г. Челябинск», которым предварительно выполнено оперативное лечение с санацией первичного очага в течение первых суток госпитализации. У всех пациентов выборки диагностирован сепсис в соответствии с действующей концепцией «Сепсис-3». Выборка пациентов представлена 64 больными в возрасте 32–82 лет. Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие письменного информированного согласия, абдоминальное хирургическое вмешательство

в течение первых суток текущей госпитализации; наличие верифицированного очага интраабдоминальной инфекции (бактериологический посев и / или прямое наблюдение за очагом инфекции); наличие органной дисфункции (по шкале SOFA > 2 баллов). Критерии исключения: развитие интраабдоминальной инфекции в стационаре; предшествующая иммунодепрессивная, антибактериальная терапия, прием антикоагулянтов в течение 90 суток; злокачественные новообразования; аутоиммунные, аллергические, иммунодефицитные заболевания в анамнезе; выявленные ранее наследственные нарушения системы гемостаза; беременность.

В качестве критерия для разделения пациентов выбрана зависимость от исхода заболевания, выделена группа 1 ($n = 46$) с благоприятным исходом АС и группа 2 ($n = 18$) с летальным исходом АС. Согласно концепции «Сепсис-3», тяжесть состояния пациентов оценивали по шкале органной дисфункции (SOFA) [8, 9]. Тромбо-геморрагические нарушения оценивали по шкале Международного общества по тромбозу и гемостазу ISTH/SSC, критериям сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) [10].

Для лабораторных исследований использовали цельную периферическую кровь, ее плазму и сыворотку. Исследование парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) для расчета респираторного индекса (PaO_2/FiO_2), кислотно-основного состояния венозной крови (рН крови), концентрация бикарбонат-ионов (SB), дефицит или избыток оснований (BE), показатель насыщения кислородом венозной крови (SvO₂) проводили на радиометре «ABL 800 FLEX» (Radiometer Medical ApS, Дания). Определение биохимических показателей (альфа-амилаза, общий и прямой билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), мочевины, креатинина, щелочная фосфатаза, глюкоза крови, лактат) в сыворотке осуществляли на биохимическом анализаторе «Mindray BS – 800 M» (Mindray, Китай). Показатели общего анализа крови определяли на анализаторе «Sysmex XT — 1800i / XT — 2000i» (Sysmex, Япония). Протромбиновое время (ПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрацию фибриногена в плазме исследовали на коагулометре «Technology Solution» (Technology Solution, Япония). Концентрацию прокальцитонина и стандартного С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Personal Lab» («Adaltis», Италия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью статистического пакета SPSS 17.0 (IBM, США). Для описания количественных величин рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили (LQ; UQ). Проверку нормальности распределения проводили с помощью Колмогорова–Смирнова. Группы пациентов по количественным показателям сравнивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. За уровень доверительной вероятности принимали значение $p < 0,05$. Полученные данные были использованы при создании компьютерной программы методом логистической регрессии для прогнозирования исхода сепсиса у пациентов с абдоминальной хирургической патологией.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных с АС за время наблюдения летальный исход зарегистрирован у 18 человек (28,1%). При анализе

Таблица 1. Клинические и прогностические шкалы пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом АС, Ме (LQ; UQ)

Показатели	Группа 1 — благоприятный исход АС (n = 46)			Группа 2 — неблагоприятный исход АС (n = 18)		
	1 сутки (n = 46)	3 сутки (n = 46)	7 сутки (n = 46)	1 сутки (n = 18)	3 сутки (n = 14)	7 сутки (n = 10)
SOFA, баллы	6,0 [5,0; 9,0]	5,0 [3,0; 8,0]	5,0 [2,5; 10,0]	8,0 [5,0; 14,0]	12,0 [8,0; 14,0]*	10,0 [10,0; 10,0]*
Шкала СИК, баллы	4,00 [4,00; 5,00]	4,00 [4,00; 5,00]	4,5 [4,00; 5,00]	4,00 [4,00; 5,00]	4,00 [4,00; 5,00]	5,00 [4,00; 5,00]
Шкала ДВС 1, баллы	4,00 [4,00; 5,00]	4,00 [4,00; 5,00]	4,00 [4,00; 5,50]	4,00 [4,00; 4,00]	5,00 [4,00; 6,00]	5,00 [5,00; 5,00]

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 на соответствующие сутки.

клинических прогностических шкал обнаружено, что на 3 и 7 сутки показатели шкалы SOFA в группе с неблагоприятным исходом АС были значимо выше, чем в группе с благоприятным исходом (табл. 1).

В группе больных с АС и неблагоприятным исходом в общем анализе крови на 1 и 3 сутки относительно общепринятых референсных значений наблюдались анемия со снижением количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитоз и нейтрофилия, а также лимфоцитопения. В динамике наблюдений на 7 сутки увеличивалось абсолютное количество базофилов и эозинофилов, а на 3 и 7 сутки — моноцитов (табл. 2). В группе пациентов с благоприятным исходом отмечен статистически значимый рост абсолютного количества эозинофилов на 7 сутки в сравнении с аналогичными показателями на 1 и 3 сутки. Для пациентов с неблагоприятным исходом АС наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного количества лимфоцитов и моноцитов на 1 сутки в сравнении с группой благоприятного исхода АС.

У пациентов с АС обеих групп на 1, 3 и 7 сутки выявлены высокие значения С-РБ, прокальцитонина и прямого билирубина в сравнении с референсными значениями (табл. 3). В группе пациентов с неблагоприятным исходом АС также отмечен рост концентрации мочевины, креатинина, лактата и щелочной фосфатазы в сыворотке крови. В динамике наблюдения в группе больных АС и

неблагоприятным исходом на 7 сутки концентрация альфа-амилазы, прямого и общего билирубина статистически значимо снижалась в сравнении с аналогичными показателями на 1 и 3 сутки. Напротив, активность АЛТ достоверно повысилась на 3 и 7 сутки, а АСТ на 7 сутки в сравнении с 1 сутками. Концентрация лактата в сыворотке значимо снижалась на 3 и 7 сутки в сравнении с 1 сутками. Уровень прокальцитонина значимо увеличивался на 3 сутки, а на 7 сутки снижался в сравнении с 1 и 3 сутками соответственно. В группе пациентов с благоприятным исходом АС отмечено статистически значимое снижение концентрации в сыворотке общего билирубина на 3 сутки, а также прямого билирубина и прокальцитонина на 3 и 7 сутки в сравнении с 1 сутками. В группе пациентов с неблагоприятным исходом АС выявлено статистически значимое увеличение концентрации в сыворотке С-РБ, мочевины, креатинина и лактата на 1 сутки в сравнении с группой благоприятного исхода АС. В динамике наблюдений на 3 сутки увеличивалась концентрация прокальцитонина, мочевины, креатинина, АСТ, АЛТ, прямого билирубина и щелочной фосфатазы, а на 7 сутки — прокальцитонина, креатинина, мочевины, АЛТ, щелочной фосфатазы и С-реактивного белка. СКФ у пациентов с неблагоприятным исходом было значимо ниже на 3 и 7 сутки.

У больных с АС обеих групп на все сутки наблюдения относительно общепринятых референсных значений выявлен рост показателей Д-димера, фибриногена и МНО.

Таблица 2. Показатели общего анализа крови у больных с АС, Ме (LQ; UQ)

Показатели/референсные значения	Группа 1 — благоприятный исход АС (n = 46)			Группа 2 — неблагоприятный исход АС (n = 18)		
	1 сутки (n = 46)	3 сутки (n = 46)	7 сутки (n = 46)	1 сутки (n = 18)	3 сутки (n = 14)	7 сутки (n = 10)
Эритроциты / $3,5-6 \times 10^{12}/л$	4,10 [3,16; 4,87]	3,67 [3,56; 4,05]	3,67 [3,48; 4,16]	3,50 [2,93; 3,85]	3,65 [3,54; 3,84]	4,23 [3,18; 4,45]
Гемоглобин / 120–160 г/л	113,00 [95,00; 135,00]	105,00 [99,00; 117,00]	109,50 [102,00; 118,50]	101,50 [83,00; 130,00]	109,00 [89,00; 125,00]	118,00 [102,00; 128,00]
Гематокрит / 32–52%	32,70 [28,90; 40,10]	31,15 [29,30; 33,90]	32,10 [30,50; 35,15]	29,25 [24,00; 36,40]	31,20 [26,00; 35,70]	35,90 [29,80; 37,00]
Тромбоциты / $150-400 \times 10^9/л$	184,00 [135,00; 320,00]	252,00 [156,00; 346,00]	194,50 [142,50; 307,50]	147,00 [92,00; 190,00]	122,00 [36,00; 292,00]	132,00 [116,00; 356,00]
Лейкоциты / $3,5-11 \times 10^9/л$	16,88 [9,39; 24,20]	12,64 [9,62; 15,14]	10,76 [8,37; 13,84]	16,29 [13,86; 18,56]	13,37 [6,46; 20,59]	12,29 [11,41; 17,87]
Нейтрофилы / $1,5-7,5 \times 10^9/л$	15,25 [7,77; 22,77]	10,81 [7,65; 13,32]	9,04 [6,21; 12,41]	15,23 [12,41; 18,93]	10,71 [4,84; 17,93]	10,72 [8,49; 15,98]
Лимфоциты / $1-4 \times 10^9/л$	1,59 [0,51; 3,77]	0,84 [0,53; 1,87]	0,76 [0,39; 2,13]	0,71 [0,31; 0,96]*	0,86 [0,18; 2,55]	0,72 [0,49; 1,28]
Базофилы / $0-0,1 \times 10^9/л$	0,02 [0,01; 0,14]	0,03 [0,02; 0,04]	0,02 [0,01; 0,06]	0,01 [0; 0,01]*	0,01 [0; 0,06]	0,02 [0,01; 0,05]#
Эозинофилы / $0-0,4 \times 10^9/л$	0,01 [0,01; 0,27]	0,03 [0,01; 0,13]	0,38 [0,11; 0,66]#§	0,01 [0; 0,29]	0,01 [0; 0,16]	0,44 [0,41; 0,64]#§
Моноциты / $0-0,7 \times 10^9/л$	0,59 [0,06; 1,4]	0,51 [0,31; 0,94]	0,60 [0,28; 1,27]	0,11 [0,06; 0,18]*	0,70 [0,45; 2,19]#	0,73 [0,46; 1,66]#

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 на соответствующие сутки; # — различия с показателями на 1 сутки в соответствующей группе; § — различия с показателями на 3 сутки в соответствующей группе.

Таблица 3. Биохимические показатели пациентов с АС, Ме (LQ; UQ)

Показатели/референсные значения	Группа 1 — благоприятный исход АС (n = 46)			Группа 2 — неблагоприятный исход АС (n = 18)		
	1 сутки (n = 46)	3 сутки (n = 46)	7 сутки (n = 46)	1 сутки (n = 18)	3 сутки (n = 14)	7 сутки (n = 10)
Альфа-Амилаза / 28–100 Ед./л	27,91 [22,52; 90,67]	36,51 [16,74; 69,18]	47,39 [26,14; 68,51]	57,33 [43,50; 75,61]	52,20 [29,97; 74,42]	25,28 [20,74; 29,59] [§]
Билирубин общий / 0–20,5 мкмоль/л	23,89 [11,72; 57,93]	9,75 [8,45; 17,89] [#]	14,78 [7,61; 23,14]	17,80 [13,46; 66,86]	15,30 [9,97; 32,96]	10,99 [9,55; 12,96] [§]
Билирубин прямой / 0–5,1 мкмоль/л	20,38 [8,12; 48,55]	6,53 [4,20; 8,99] [#]	9,81 [4,53; 14,73] [#]	11,80 [10,45; 61,36]	15,30 [9,97; 32,96] [*]	9,25 [5,26; 9,96] [§]
АЛТ / 0–40 ед./л	20,00 [15,00; 29,00]	18,50 [15,00; 23,00]	15,00 [11,50; 21,00]	16,00 [13,00; 22,00]	29,00 [22,00; 196,00] ^{**}	27,00 [21,00; 39,00] ^{**}
АСТ / 0–40 ед./л	33,00 [27,00; 49,00]	30,00 [20,00; 37,00]	29,50 [18,50; 41,50]	24,00 [20,00; 44,00]	48,00 [32,00; 1070,00] [*]	33,00 [28,00; 35,00] [#]
С-реактивный белок / 0–6 мг/л	152,68 [128,18; 249,62]	171,15 [111,79; 203,17]	115,17 [64,71; 193,28]	326,89 [252,93; 361,27] [*]	224,76 [163,83; 369,78]	274,27 [269,26; 308,39] [*]
Прокальцитонин, нг/мл	19,40 [5,10; 22,90]	2,80 [1,10; 4,50] [#]	1,50 [0,80; 4,10] [#]	19,10 [17,00; 28,20]	21,10 [19,80; 22,40] ^{**}	10,00 [1,20; 12,00] [§] *
Мочевина / 1,7–8,3 ммоль/л	8,70 [7,80; 15,70]	7,90 [4,80; 12,80]	7,30 [4,50; 14,00]	15,90 [13,40; 23,60] [*]	18,30 [11,80; 25,10] [*]	19,80 [11,00; 21,00] [*]
Креатинин / 62–106 мкмоль/л	102,67 [74,83; 118,85]	70,28 [58,11; 112,52]	66,55 [57,03; 110,43]	170,29 [102,00; 316,08] [*]	263,52 [146,36; 345,00] [*]	215,72 [116,97; 217,10] [*]
СКФ / 90–150 мл/мин	55,0 [50,0; 60,0]	55,0 [50,0; 60,0]	60,0 [52,5; 65,0]	40,0 [40,0; 55,0]	40,0 [35,0; 50,0] [*]	45,0 [40,0; 50,0] [*]
Щелочная фосфатаза / 40–130 ед./л	90,88 [67,25; 98,86]	86,56 [69,21; 98,90]	87,30 [68,45; 104,33]	94,90 [84,88; 144,34]	175,50 [102,81; 305,24] [*]	133,70 [103,84; 151,96] [*]
Глюкоза крови / 3,3–6,1 ммоль/л	7,40 [4,80; 8,90]	6,40 [5,80; 9,10]	6,90 [5,60; 9,00]	5,90 [4,50; 19,10]	6,60 [4,70; 16,70]	8,30 [7,70; 9,40]
Лактат венозной крови / 0,5–1,6 ммоль/л	1,70 [1,50; 2,00]	1,70 [1,30; 2,10]	1,80 [1,50; 2,50]	4,150 [3,90; 20,00] [*]	1,60 [1,30; 3,20] [#]	2,50 [2,20; 3,00] [#]

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 на соответствующие сутки; # — различия с показателями на 1 сутки в соответствующей группе; § — различия с показателями на 3 сутки в соответствующей группе.

Рост АЧТВ и ПТВ отмечен в группе с неблагоприятным исходом на 1 сутки (табл. 4). В группе пациентов с АС и неблагоприятным исходом статистически значимо снижались уровни ПТВ, МНО и Д-димера на 3 сутки в сравнении с 1 сутками. В динамике наблюдения на 7 сутки показатели концентрации Д-димера, АЧТВ и ПТВ в сравнении с аналогичными показателями на 1 сутки также значимо снижались, а ПТИ в сравнении с 1 и 3 сутками. Для пациентов группы с благоприятным исходом выявлено статистически значимое снижение ПТИ на 7 сутки относительно значений на 1 и 3 сутки. Для пациентов с неблагоприятным исходом АС отмечено статистически значимое снижение ПТИ на 3 и 7 сутки, увеличение АЧТВ и ПТВ на 1 сутки в сравнении с группой благоприятного исхода АС.

Для пациентов с АС в группах 1 и 2 отмечены низкие значения респираторного индекса (PaO_2/FiO_2), насыщения кислородом венозной крови (SvO_2) относительно общепринятых референсных значений на все сутки наблюдения. У пациентов с АС и неблагоприятным исходом при интерпретации КОС — декомпенсированный метаболический ацидоз на 1 сутки наблюдения, а в группе больных с АС и благоприятным исходом — компенсированный метаболический ацидоз на 1 и 3 сутки (табл. 5). В группе пациентов с АС и неблагоприятным исходом статистически значимо увеличивается концентрация бикарбонат-ионов (SB) на 7 сутки в сравнении с аналогичными значениями на 3 сутки, а также снижается PaO_2/FiO_2 на 7 сутки в сравнении с 1 и 3 сутками. В группе больных с неблагоприятным исходом выявлено значимое снижение PaO_2/FiO_2 на 3 и 7 сутки, а SvO_2 — на 1 и 7 сутки в сравнении с группой больных

АС и благоприятным исходом. Аналогичные изменения происходят с pH венозной крови и концентрацией SB на 1 сутки.

На основании полученных данных для определения вероятности летального исхода при АС была построена модель логистической регрессии и создана программа для ЭВМ «Калькулятор прогноза летальности при абдоминальном сепсисе» [11]. Отбор показателей проводили с помощью построения логистических регрессионных моделей и процедуры пошагового исключения признаков. Полученная модель включала три показателя: SvO_2 , концентрацию С-РБ и уровень креатинина в сыворотке. В качестве метрики прогноза модели летального исхода при АС выбрана ROC-кривая (см. рисунок).

С учетом значений показателей SvO_2 , концентрации в сыворотке С-РБ и креатинина, программа оценивает прогноз летальности при АС, который выражается в процентах. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$P = 1 / (1 + \exp(-3,192989 - 0,081246 \times SvO_2 + 0,016764 \times C\text{-РБ} + 0,014123 \times \text{креатинин})),$$

где P — вероятность летального исхода (%), SvO_2 — показатель насыщения кислородом венозной крови (%), С-РБ — концентрация в сыворотке С-реактивного белка (мг/л), креатинин — уровень креатинина в сыворотке (мкмоль/л).

Согласно нашим данным и построенной модели, летальный исход при АС возникает чаще у пациентов с высокой концентрацией в сыворотке крови С-РБ (более

Таблица 4. Показатели гемостаза у пациентов с АС, Me (LQ; UQ)

Показатели/референсные значения	Группа 1 — благоприятный исход АС (n = 46)			Группа 2 — неблагоприятный исход АС (n = 18)		
	1 сутки (n = 46)	3 сутки (n = 46)	7 сутки (n = 46)	1 сутки (n = 18)	3 сутки (n = 14)	7 сутки (n = 10)
Протромбиновый индекс, %	56,60 [51,20; 73,30]	67,41 [52,50; 78,90]	42,65 [21,90; 48,50]*§	55,20 [48,50; 67,10]	45,90 [25,10; 51,30]*	21,90 [20,90; 21,90]*§*
Протромбиновое время / 11–17 с	17,00 [15,50; 19,20]	16,50 [15,70; 19,10]	17,95 [16,65; 20,15]	19,95 [17,20; 39,60]*	15,80 [15,40; 18,70]#	16,10 [15,50; 16,50]#
АЧТВ / 22–38 с	35,85 [32,65; 36,25]	37,45 [34,80; 43,00]	42,75 [36,25; 48,90]	41,30 [38,60; 69,70]*	32,70 [17,00; 43,00]	33,80 [30,60; 42,00]#
Фибриноген / 2–4 г/л	4,97 [4,33; 6,23]	5,68 [4,97; 6,82]	5,53 [4,59; 6,49]	6,58 [4,30; 8,47]	6,57 [3,65; 8,23]	6,42 [4,68; 8,60]
МНО / 0,8–1,2 Ед.	1,31 [1,22; 1,86]	1,28 [1,20; 1,45]	1,37 [1,27; 1,53]	1,53 [1,36; 3,43]	1,22 [1,18; 1,44]#	1,24 [1,19; 1,27]
Д-димер / 0–250 нг/мл	2085,00 [965,00; 2595,00]	565,00 [226,00; 2472,00]	1284,50 [631,50; 3382,00]	2488,50 [926,00; 4325,00]	2078,00 [990,00; 3118,00]#	2146,00 [1046,00; 3310,00]#

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 на соответствующие сутки; # — различия с показателями на 1 сутки в соответствующей группе; § — различия с показателями на 3 сутки в соответствующей группе.

30 мг/л), креатинина (более 70 мкмоль/л), а также низкими значениями SvO_2 (менее 65%). Валидация модели на использованных данных показала следующие результаты: точность — 89,8%, чувствительность — 92,11%, специфичность — 81,82%, площадь под ROC-кривой — 96%.

Расчет прогноза вероятности летального исхода у больных с АС можно проводить ежедневно. С одной стороны, результат может быть расценен как статический, для определения хирургической тактики лечения, выставления показаний к релапаротомии «по требованию». В случае роста вероятности летального исхода, пациентам возможно будут показаны повторные санационные релапаротомии. С другой стороны, результат вероятности летального исхода может быть использован как динамический показатель, для оценки эффективности проводимой терапии, включая оперативное лечение, дорогостоящие методы экстракорпоральной детоксикации. В данной ситуации, когда мы видим рост вероятности летального исхода, больным необходимо менять проводимую терапию, использовать другие методы экстракорпоральной детоксикации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При анализе результатов оценки с помощью клинической шкалы SOFA выявлены значимые изменения у пациентов с АС в двух группах, что позволяет использовать ее в оценке исходов АС. Это связано с тем, что шкала SOFA

отражает функцию многих органов и систем (дыхательная, сердечно-сосудистая, нервная, почечная, печеночная, система гемостаза). Для оценки по этой шкале используют количественные данные, что обеспечивает большую объективность и воспроизводимость результатов [12]. У пациентов с неблагоприятным исходом АС были выявлены лейкоцитоз, нейтрофилия, анемия со снижением количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, тромбоцитопения. Данные изменения связаны с активацией врожденного и адаптивного иммунитета, плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, сосудистого эндотелия, с последующей иммуносупрессией, проявляющейся лимфоцитопенией, моноцитопенией, повышающих вероятность развития вторичных инфекций [13, 14]. Высокий уровень прокальцитонина и С-РБ в сыворотке в группе неблагоприятного исхода АС отражают выраженность воспалительного ответа при АС. Рост данных показателей может говорить о неблагоприятном исходе в прогнозе развития АС [15–18]. Среди биохимических показателей у больных с неблагоприятным исходом АС стоит отметить рост концентрации креатинина, мочевины, прямого билирубина и активности АЛТ, АСТ в сыворотке, а также снижение СКФ в сравнении с группой благоприятного исхода АС. Данные изменения связаны с дисфункцией органов при АС, развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) вследствие повреждения, вызванного патогенами и эндотоксинами, активацией врожденного и адаптивного иммунитета.

Таблица 5. Показатели КОС и газового состава крови пациентов с АС, Me (LQ; UQ)

Показатели/референсные значения	Группа 1 — благоприятный исход АС (n = 46)			Группа 2 — неблагоприятный исход АС (n = 18)		
	1 сутки (n = 46)	3 сутки (n = 46)	7 сутки (n = 46)	1 сутки (n = 18)	3 сутки (n = 14)	7 сутки (n = 10)
PaO_2/FiO_2 / более 300 ед.	220,00 [210,00; 280,00]	230,00 [210,00; 280,00]	240,00 [200,00; 300,00]	246,70 [200,00; 280,00]	214,00 [190,00; 240,00]*	170,00 [160,00; 180,00]*§*
SvO_2 , % / более 70%	73,50 [67,30; 86,40]	69,40 [56,40; 77,50]	71,70 [65,60; 73,60]	70,70 [53,40; 91,10]*	75,00 [65,00; 82,00]	66,60 [64,60; 72,90]*
pH венозной крови / 7,31–7,41	7,38 [7,33; 7,41]	7,38 [7,32; 7,40]	7,34 [7,34; 7,35]	7,27 [7,23; 7,31]*	7,34 [7,24; 7,38]	7,34 [7,34; 7,35]
SB венозной крови / 21–28 ммоль/л	20,80 [18,60; 25,80]	22,95 [21,10; 25,20]	20,90 [19,30; 21,60]§	15,50 [15,40; 19,10]*	19,30 [17,20; 23,80]	20,90 [19,30; 21,60]§
BB венозной крови / 0–2 ммоль/л	–3,50 [–6,90; 2,00]	–1,40 [–3,50; 1,40]	–3,70 [–5,80; –2,80]	–8,40 [–10,80; –3,00]	–6,00 [–8,60; –0,40]	–3,70 [–5,80; –2,80]
BE венозной крови / 0–2 ммоль/л	–3,50 [–7,20; 1,80]	–1,40 [–3,60; 1,60]	–3,60 [–5,70; –2,70]	–8,30 [–10,90; 22,80]	–6,20 [–8,60; –0,10]	–3,60 [–5,70; –2,70]

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия с группой 1 на соответствующие сутки; # — различия с показателями на 1 сутки в соответствующей группе; § — различия с показателями на 3 сутки в соответствующей группе.

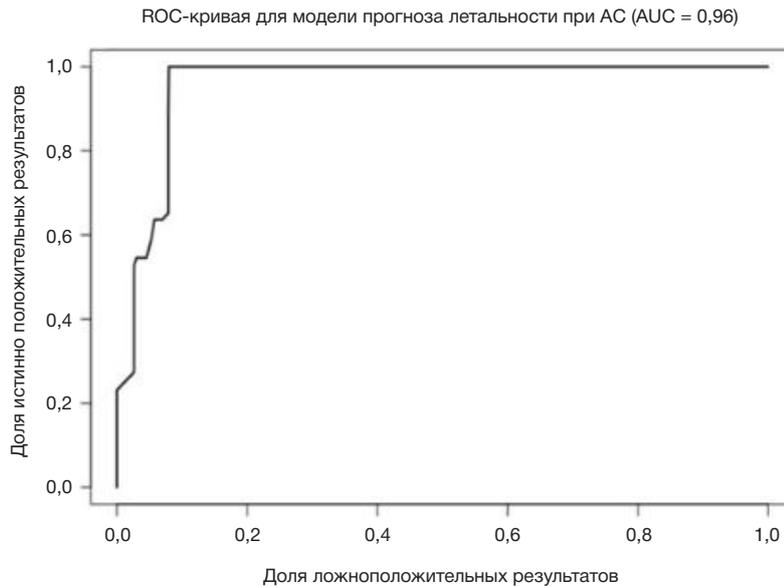


Рис. Используемая метрика модели прогноза летального исхода при АС

Дисфункция митохондрий, вызванная сепсисом, является основной причиной нарушений клеточного метаболизма, недостаточного энергоснабжения и окислительного стресса, которые ведут к апоптозу клеток, дисфункции многих органов, СПОН, что повышает летальность среди пациентов [19–21].

Со стороны системы гемостаза для больных АС с неблагоприятным исходом характерны высокая концентрация в плазме уровня фибриногена, Д-димера, увеличение АЧТВ, ПТВ и снижение ПТИ. Эти изменения связаны с гиперкоагуляционным-гипофибринолитическим фенотипом изменения гемостаза, активацией внешнего и внутреннего путей свертывания, угнетением антикоагулянтных процессов, нарушением фибринолиза, печеночной дисфункцией с нарушением синтеза факторов свертывания, с развитием сепсис-индуцированной коагулопатии, ДВС-синдрома [22–25]. Со стороны КОС и газового состава крови пациентов с АС и неблагоприятным исходом выявлен более выраженный метаболический ацидоз, сопровождающийся высоким уровнем лактата, а также сниженными значениями PaO_2/FiO_2 и SvO_2 , что связано с нарушением центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, нарушением доставки, потребления и утилизации кислорода в тканях, острым почечным повреждением. Уровень лактата в сыворотке крови является важным биомаркером сепсиса и положительно коррелирует с заболеваемостью и смертностью при сепсисе или септическом шоке [26–28].

Согласно нашим данным и построенной модели, высокая концентрация в сыворотке крови С-РБ, креатинина, а также низкие значения SvO_2 могут служить ценными клиническими инструментами для прогнозирования исхода АС. Лабораторные показатели, используемые в «Калькуляторе прогноза летальности при абдоминальном сепсисе», доступны для всех медицинских организаций, где оказывается медицинская помощь пациентам с АС, в

том числе отделениях нереанимационного профиля, что позволяет своевременно на всех этапах провести оценку вероятности летального исхода заболевания и определить дальнейшую тактику ведения больного.

ВЫВОДЫ

Исследование продемонстрировало, что прогностическая модель, основанная на концентрациях в сыворотке крови С-реактивного белка, креатинина и показателя насыщения кислородом венозной крови, является эффективным инструментом для прогнозирования исхода АС. Выявленная значимость этих трех маркеров подчеркивает ключевую роль дисфункции почек, воспалительного ответа и тканевой гипоксии в патогенезе и исходе АС. Построена математическая модель прогноза исхода сепсиса у пациентов с абдоминальной хирургической патологией. Создана программа для ЭВМ «Калькулятор прогноза летальности при абдоминальном сепсисе». Разработанная модель представляет собой ценный инструмент для клинической практики и дальнейших научных исследований в области патофизиологии септических состояний. Своевременное выявление пациентов с высокой вероятностью летального исхода при АС позволит оперативно интенсифицировать терапию, включая раннюю целенаправленную гемодинамическую поддержку, проводить коррекцию антибактериальной терапии, а также повторное хирургическое вмешательство при необходимости повторной санации очага. Это позволит улучшить исходы лечения и снизить летальность при АС. Перспективным остается совершенствование представленной модели прогноза вероятности летального исхода АС путем включения других клинических и лабораторных маркеров для повышения ее прогностической точности и практической применимости.

Литература

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3): JAMA. 2016; 315 (8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020; 46 (8): 1552–62. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock — Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Medical Clinics of North America. 2020; 104 (4): 573–85. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.02.011.
- Peksöz R, Ağırman E, Şentürk F, Albayrak Y, Atamanalp SS. A Focus on Intra-Abdominal Sepsis with Biomarkers: A Literature Review. Eurasian J Med. 2022; 54 (Suppl1): 66–70. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2022.22296.
- Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). World J Emerg Surg. 2015; 10 (61). DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0.
- Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, et al. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. World J Emerg Surg. 2019; 14 (34). DOI: 10.1186/s13017-019-0253-2.
- Fan Z, Jiang J, Xiao C, Chen Y, Xia Q, Wang J, et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: interpretable machine learning approach. J Transl Med. 2023; 21 (1): 406. DOI: 10.1186/s12967-023-04205-4.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996; 22 (7): 707–10. DOI: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13 (10): 818–29. PMID: 3928249.
- Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. BMJ Open. 2017; 7 (9): e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- Калькулятор прогноза летальности при абдоминальном сепсисе: свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ No 2024686256 Российская Федерация. М. В. Осиков, Л. Ф. Телешева, А. Г. Конашов, А. В. Гусев, В. А. Конашов - No 2024686256; заявл. 30.10.24; опубл. 06.11.24.
- Dronamraju S, Agrawal S, Kumar S, Acharya S, Gaidhane S, Wanjari A, et al. Comparison of PIR0, APACHE IV, and SOFA Scores in Predicting Outcome in Patients with Sepsis Admitted to Intensive Care Unit: A Two-year Cross-sectional Study at Rural Teaching Hospital. Indian J Crit Care Med. 2022; 26 (10): 1099–105. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24323.
- Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. EBioMedicine. 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363
- Стрельцова Е. И., Пешкова И. В., Саматов И. Ю., Валеева В. А., Верещагин Е. И. Лимфопения как фактор, определяющий тяжесть сепсиса, как точный критерий диагностики и как объект терапии. Journal of Siberian Medical Sciences. 2020; (3): 108–25.
- Hany A Zaki, Soumaya Bensliman, Khalid Bashir, et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2024; 13: 37. DOI: 10.1186/s13643-023-02432-w.
- Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? Clin Chem Lab Med. 2023; 61 (9): 1540–5. DOI: 10.1515/cclm-2023-0086.
- El Shabrawy RM, Gawish A, Elgabry R, Nasr FM, Diab M, Gamal D. Presepsin, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic biomarkers of sepsis in intensive care unit patients. Microbes and Infectious Diseases. 2021; 2. DOI: 10.21608/mid.2021.54196.1100.
- Huang N, Chen J, Wei Y, Liu Y, Yuan K, Chen J, et al. Multi-marker approach using C-reactive protein, procalcitonin, neutrophil CD64 index for the prognosis of sepsis in intensive care unit: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2022; 22 (1): 662. DOI: 10.1186/s12879-022-07650-6.
- Balkrishna A, Sinha S, Kumar A, Arya V, Gautam AK, Vais M, Kuca K, Kumar D, Amarowicz R. Sepsis-mediated renal dysfunction: Pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management. Biomed Pharmacother. 2023; 165: 115183. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115183.
- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet. 2019; 394: 1949–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
- Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Kidney Int. 2019; 96: 1083–99. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- Marín Oyarzún CP, Glembofsky AC, Goette NP, Lev PR, De Luca G, Baroni Pietto MC, et al. Platelet Toll-Like Receptors Mediate Thromboinflammatory Responses in Patients With Essential Thrombocythemia. Front Immunol. 2020; 11: 705. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00705.
- Pravin Patel, James V. Michael, Ulhas P. Naik, Steven E. McKenzie. Platelet FcγRIIA in immunity and thrombosis: adaptive immunothrombosis. J Thromb Haemost. 2021; 19: 1149–60. DOI: 10.1111/jth.15265.
- Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. Life (Basel). 2023; 13 (2): 350. DOI: 10.3390/life13020350.
- Giustozzi M, Ehrlicher H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsicka A, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. Blood Rev. 2021; 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
- Sijia Liu, Ting Yang, Qingsong Jiang, et al. Lactate and Lactylation in Sepsis: A Comprehensive Review. J Inflamm Res. 2024; 17: 4405–4417. DOI: 10.2147/JIR.S459185.
- Rui Yin, Xiaoshan Yang, Yanfen Yao. Risk factors for acute respiratory distress syndrome in sepsis patients: A meta-analysis. Heliyon. 2024; 10 (18): e37336. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37336.
- Sanjana Chetana Shanmukhappa, Srivatsa Lokeshwaran. Affiliations expand. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33232065 Bookshelf ID: NBK564395.

References

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3): JAMA. 2016; 315 (8): 801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, Cassini A, Rudd KE, Schlattmann P, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020; 46 (8): 1552–62. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock — Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. Medical Clinics of North America. 2020; 104 (4): 573–85. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.02.011.
- Peksöz R, Ağırman E, Şentürk F, Albayrak Y, Atamanalp SS. A Focus on Intra-Abdominal Sepsis with Biomarkers: A Literature Review. Eurasian J Med. 2022; 54 (Suppl1): 66–70. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2022.22296.
- Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, et al. Global validation of

- the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015; 10 (61). DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0.
6. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, et al. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. *World J Emerg Surg.* 2019; 14 (34). DOI: 10.1186/s13017-019-0253-2.
 7. Fan Z, Jiang J, Xiao C, Chen Y, Xia Q, Wang J, et al. Construction and validation of prognostic models in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury: interpretable machine learning approach. *J Transl Med.* 2023; 21 (1): 406. DOI: 10.1186/s12967-023-04205-4.
 8. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–10. DOI: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.
 9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13 (10): 818–29. PMID: 3928249.
 10. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017; 7 (9): e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
 11. Kal'kuljator prognoza letal'nosti pri abdominal'nom sepsise: svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programm dlja JeVM No 2024686256 Rossijskaja Federacija. M. V. Osikov, L. F. Telesheva, A. G. Konashov, A. V. Gusev, V. A. Konashov — No 2024685640; zajavl. 30.10.24; opubl. 06.11.24. Russian
 12. Dronamraju S, Agrawal S, Kumar S, Acharya S, Gaidhane S, Wanjari A, et al. Comparison of PIRO, APACHE IV, and SOFA Scores in Predicting Outcome in Patients with Sepsis Admitted to Intensive Care Unit: A Two-year Cross-sectional Study at Rural Teaching Hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2022; 26 (10): 1099–105. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24323.
 13. Wiersinga WJ, van der Poll T. Immunopathophysiology of human sepsis. *EBioMedicine.* 2022; 86: 104363. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104363
 14. Strelcova EI, Peshkova IV, Samatov IJU, Valeeva VA, Vereshhagin EI. Limfopenija kak faktor, opredelajushhij tjazhest' sepsisa, kak tochnyj kriterij diagnostiki i kak ob#ekt terapii. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2020; (3): 108–25. Russian.
 15. Hany A Zaki, Soumaya Bensliman, Khalid Bashir, et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2024; 13: 37. DOI: 10.1186/s13643-023-02432-w.
 16. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med.* 2023; 61 (9): 1540–5. DOI: 10.1515/cclm-2023-0086.
 17. El Shabrawy RM, Gawish A, Elgabry R, Nasr FM, Diab M, Gamal D. Presepsin, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic biomarkers of sepsis in intensive care unit patients. *Microbes and Infectious Diseases.* 2021; 2. DOI: 10.21608/mid.2021.54196.1100.
 18. Huang N, Chen J, Wei Y, Liu Y, Yuan K, Chen J, et al. Multi-marker approach using C-reactive protein, procalcitonin, neutrophil CD64 index for the prognosis of sepsis in intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2022; 22 (1): 662. DOI: 10.1186/s12879-022-07650-6.
 19. Balkrishna A, Sinha S, Kumar A, Arya V, Gautam AK, Valis M, Kuca K, Kumar D, Amarowicz R. Sepsis-mediated renal dysfunction: Pathophysiology, biomarkers and role of phytoconstituents in its management. *Biomed Pharmacother.* 2023; 165: 115183. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115183.
 20. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019; 394: 1949–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
 21. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019; 96: 1083–99. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
 22. Marín Oyarzún CP, Glenbotsky AC, Goette NP, Lev PR, De Luca G, Baroni Pietto MC, et al. Platelet Toll-Like Receptors Mediate Thromboinflammatory Responses in Patients With Essential Thrombocytopenia. *Front Immunol.* 2020; 11: 705. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00705.
 23. Pravin Patel, James V. Michael, Ulhas P. Naik, Steven E. McKenzie. Platelet FcgRIIA in immunity and thrombosis: adaptive immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2021; 19: 1149–60. DOI: 10.1111/jth.15265.
 24. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 350. DOI: 10.3390/life13020350.
 25. Giustozzi M, Ehrlicher H, Bongiovanni D, Borovac JA, Guerreiro RA, Gąsecka A, et al. Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Blood Rev.* 2021; 50: 100864. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100864.
 26. Sijja Liu, Ting Yang, Qingsong Jiang, et al. Lactate and Lactylation in Sepsis: A Comprehensive Review. *J Inflamm Res.* 2024; 17: 4405–4417. DOI: 10.2147/JIR.S459185.
 27. Rui Yin, Xiaoshan Yang, Yanfen Yao. Risk factors for acute respiratory distress syndrome in sepsis patients: A meta-analysis. *Heliyon.* 2024; 10 (18): e37336. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e37336.
 28. Sanjana Chetana Shanmukhappa, Srivatsa Lokeshwaran. Affiliations expand. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. PMID: 33232065 Bookshelf ID: NBK564395.*

ИЗМЕНЕНИЕ LIF И SLIFR В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ (НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ГРИПП) У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

О. А. Радаева¹✉, А. С. Симбирцев², Ю. А. Костина¹, М. С. Искандярова¹, Е. В. Негоднова¹, Г. А. Солодовникова¹, В. В. Еремеев¹, К. А. Красноглазова¹, И. О. Бабушкин¹

¹ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарёва, Саранск, Россия

² Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

На сегодняшний день актуален анализ риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Показана значимость лейкоингибирующего фактора (LIF) и его растворимого рецептора (sLIFr) в прогрессировании ГБ и актуальность циркадианных подходов в оценке вклада провоспалительных цитокинов в патогенез острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Целью исследования было сопоставить изменения уровня LIF и sLIFr в период реконвалесценции после COVID-19 и гриппа у больных с ГБ II стадии, выделить значимые особенности для формирования ОНМК и проанализировать связи с циркадианными ритмами. Исследование проводили в четыре этапа ($n = 180$; возраст 55–60 лет): (1) за 6–8 месяцев до COVID-19; (2–3) на 10–14-й дни после первичного и повторного COVID-19; (4) на 10–14-й после гриппа. На каждом этапе определяли уровни LIF и sLIFr в крови иммуноферментным методом в 7.00–8.00 ч и 19.00–20.00 ч, 12 пациентам на четырех этапах — в 7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч в течение трех суток. Показано, что у пациентов с ГБ уровень LIF и sLIFr повышен во всех временных точках по сравнению со здоровыми ($p < 0,001$) и заметно увеличен в 19.00–20.00 ч ($p < 0,001$). При анализе связи циркадианных ритмов и содержания LIF, sLIFr в крови пациентов с ГБ II стадии после COVID-19 и гриппа определены схожие изменения в виде более выраженного увеличения в 19.00–20.00 ч уровня sLIFr (данные ROC-анализа продемонстрировали предикторную ценность в отношении развития ОНМК в течение года после COVID-19 при повышении в 19.00–20.00 ч до значений более 7100 пг/мл). Выявленные принципы актуализируют дальнейшее изучение эффектов комплекса LIF/sLIFr при прогрессировании ГБ после острых инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, LIF, sLIFr, циркадианные ритмы, SARS-CoV-2, грипп

Финансирование: поддержано грантом РФФИ «Анализ изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в крови пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией как предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений», № 23-25-00147.

Вклад авторов: О. А. Радаева — дизайн исследования, анализ результатов, оформление рукописи; А. С. Симбирцев — формулирование цели исследования, редактирование; Ю. А. Костина — лабораторные исследования, оформление рукописи; М. С. Искандярова — работа с литературой, редактирование; Е. В. Негоднова — работа с литературой, наблюдение за пациентами; Г. А. Солодовникова — статистическая обработка; В. В. Еремеев — редактирование; К. А. Красноглазова, И. О. Бабушкин — статистическая обработка данных за 6 месяцев наблюдения.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом МГУ имени Н. П. Огарева (протокол № 12 от 14 декабря 2008 г., дополнительный протокол № 85 от 27 мая 2020). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Александровна Радаева
ул. Ульянова, д. 26а, г. Саранск, 430032, Россия; radaevamed@mail.ru

Статья получена: 28.11.2024 **Статья принята к печати:** 18.02.2025 **Опубликована онлайн:** 26.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.005

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

LIF AND SLIFR ALTERATIONS DURING RECONVALESCENCE (NOVEL CORONAVIRUS INFECTION, INFLUENZA) IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Radaeva OA¹✉, Simbirtsev AS², Kostina YuA¹, Iskandiarova MS¹, Negodnova EV¹, Solodovnikova GA¹, Eremeev VV¹, Krasnoglazova KA¹, Babushkin IO¹

¹ National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Today, the analysis of the risk of developing cardiovascular complications in patients with essential hypertension (EH) following recovery from novel coronavirus infection (COVID-19) is relevant. The value of leukemia inhibitory factor (LIF) and its soluble receptor (sLIFr) in EH progression has been shown, along with the relevance of circadian approaches to assessment of the contribution of pro-inflammatory cytokines to the pathogenesis of acute cerebrovascular accidents (CVA). The study aimed to compare alterations of the LIF and sLIFr levels during reconvalescence after COVID-19 and influenza in patients with stage II EH, to determine the features that are important for the development of acute CVA, and to analyze the associations with circadian rhythms. The study was conducted in four phases ($n = 180$; age 55–60 years): (1) 6–8 months before COVID-19; (2–3) on day 10–14 after primary or recurrent COVID-19; (4) on day 10–14 after influenza. In each phase blood levels of LIF and sLIFr were determined by enzyme immunoassay at 7.00–8.00 h and 19.00–20.00 h, in 12 patients in four phases — at 7.00–8.00 h, 12.00–13.00 h, 19.00–20.00 h, 23.00–1.00 h throughout three days. It has been demonstrated that patients with EH show elevated LIF and sLIFr levels relative to healthy individuals in all time points ($p < 0.001$) and significantly elevated levels at 19.00–20.00 h ($p < 0.001$). The analysis of the relationship between circadian rhythms and blood levels of LIF, sLIFr in patients with stage II EH post COVID-19 and influenza has revealed similar changes in the form of the larger increase in sLIFr levels at 19.00–20.00 h (the ROC analysis data has shown predictive value for developing acute CVA within a year after COVID-19 in cases of the value increase above 7100 pg/L at 19.00–20.00 h). The principles revealed actualize further investigation of the effects of the LIF/sLIFr complex associated with the EH progression after acute infectious diseases.

Keywords: essential hypertension, LIF, sLIFr, circadian rhythms, SARS-CoV-2, influenza

Funding: the study was supported by the RSF grant "Analysis of changes in circadian rhythms of cytokine synthesis in the blood of patients with essential arterial hypertension as a predictor of the development of cardiovascular complications", No. 23-25-00147.

Author contribution: Radaeva OA — developing the study design, analysis of the results, manuscript formatting; Simbirtsev AS — phrasing of the aim of the study, manuscript editing; Kostina YuA — laboratory testing, manuscript formatting; Iskandiarova MS — literature review, manuscript editing; Negodnova EV — literature review, patient follow-up; Solodovnikova GA — statistical data processing; Eremeev VV — manuscript editing; Krasnoglazova KA, Babushkin IO — statistical processing of the 6-month follow-up data.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Ogarev Mordovia State University (protocol No. 12 dated 14 December 2008, additional protocol No. 85 dated 27 May 2020). The informed consent was submitted by all patients. Biomaterial (blood) was collected for further testing considering provisions of the WMA Declaration of Helsinki (2013) and the protocol of the Convention on Human Rights and Biomedicine developed by the Council of Europe (1999) considering supplementary protocol of the Convention on Human Rights and Biomedicine in the field of biomedical research (2005).

✉ **Correspondence should be addressed:** Olga A. Radaeva
Ulyanov, 26a, Saransk, 430032, Russia; radaevamed@mail.ru

Received: 28.11.2024 **Accepted:** 18.02.2025 **Published online:** 26.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.005

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Лейкемия-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor, LIF) является представителем семейства интерлейкина 6 (IL6) и обладает широкими плеотропными эффектами за счет взаимодействия как с классическим рецептором IL6 — gp130, так и собственным мембранным рецептором, представленным на кардиомиоцитах, нейронах, эндотелиальных клетках и др. [1]. Роль его растворимого рецептора sLIFr остается спорной, так как описываются и его антагонистические и агонистические связи с LIF. Представлены данные о корреляции уровней LIF/sLIFr с продуктами метаболизма оксида азота (асимметричного и симметричного диметиларгинина (ADMA, SDMA) и др.), что значимо в патогенезе гипертонической болезни (ГБ) [2]. Новой задачей стал поиск факторов, ассоциированных с развитием осложненной у пациентов с ГБ в постковидном периоде, что определило введение новых компонентов в дизайн исследования цитокиновых механизмов прогрессирования ГБ. На сегодняшний день ограничено число данных об изменениях связей цитокиновых механизмов регуляции иммунного ответа с циркадианными ритмами человека под воздействием возбудителей инфекционных заболеваний, в том числе вирусов [3]. В то же время уже с 1995 г. продемонстрирована связь введения вакцин и циркадианных ритмов синтеза цитокинов с указанием значимости индивидуальных особенностей пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями [4]. Российская научная школа хронобиологии имеет длительную историю фундаментальных исследований [5, 6]. Актуальность представленной в статье комплексной проблематики подтверждается и данными обзора, опубликованного в 2024 г., подчеркивающими значимость изучения циркадианного контроля иммуно-сосудистых взаимодействий как в нормальном состоянии, так и при сердечно-сосудистых заболеваниях [7]. Циркадианные ритмы влияют как на иммунную, так и на сосудистую составляющие этих взаимодействий, в первую очередь, посредством регуляции цитокинов хемотаксиса, адгезии их рецепторов на иммунных и эндотелиальных клетках, что особенно значимо при ГБ. Учитывая ранее полученные данные о связи изменений уровней в крови LIF и sLIFr с концентрациями продуктов метаболизма оксида азота в постковидном периоде у пациентов с ГБ [2, 8], данные коллег о значимости циркадианных подходов в оценке вклада провоспалительных цитокинов в патогенез и исход острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [9], а также информацию о топической презентации мембранных рецепторов LIF на нейронах и эндотелиальных клетках [1], мы сделали предположение о значимости зависимости изменения циркадианных ритмов синтеза цитокинов в патогенезе ГБ. Цель исследования — сопоставить изменения содержания LIF и sLIFr в крови в период реконвалесценции после перенесенного первичного и повторного COVID-19, а также гриппа у больных с ГБ II стадии, выделить иммунопатогенетически значимые особенности для формирования ОНМК и провести анализ связи с циркадианными ритмами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии Медицинского института ФГБОУ ВО МГУ имени Н. П. Огарева, клиническую часть с набором пациентов проводили в ГБУЗ РМ «РКБ имени С. В. Каткова», сосудистом центре ГБУЗ РМ № 4 в период с 2019 по

2020 г. и дальнейшим наблюдением в 2020–2024 гг. с учетом места проживания пациента.

Дизайн исследования

Работа включала несколько этапов формирования группы, в результате чего 12 пациентам из 180 изначально включенных с ГБ II стадии был проведен многократный динамический забор крови для изучения в течение суток связи изменения уровня цитокинов в крови (LIF, sLIFr) с циркадианными биологическими ритмами (рис. 1).

Этап 1. Декабрь 2019 г. — январь–март 2020 г. (до пандемии)

Был проведен набор 180 пациентов с ГБ II стадии (80 женщин и 100 мужчин) для определения утренних (7.00–8.00 ч) и вечерних (19.00–20.00 ч) концентраций LIF, sLIFr, а у 40 пациентов из этой группы определяли в крови уровень цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток.

Этап 2. Май — ноябрь 2020 г. (период циркуляции штамма Wuhan-Hu-1)

У 68 человек (30 женщин и 38 мужчин) из 180 пациентов, включенных в исследование на этапе 1, был проведен анализ утренних и вечерних концентраций того же ряда цитокинов, а у 27 пациентов (10 женщин и 17 мужчин) из 68 человек — содержания в крови цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток на 10–14-й дни реконвалесценции после первичного COVID-19 с фиксацией развития сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, ТНМК, ИМ). Методом телефонного опроса подтверждали случаи ОНМК, ТНМК на основе медицинской документации в течение последующего года наблюдения и выделяли статистически независимые предикторы развития ОНМК/ТНМК и ИМ (из 68 пациентов 11 больных перенесли ОНМК и ТНМК, два пациента ИМ, при этом все 68 пациентов характеризовались по шкале SCORE2-OP, сопоставимым с высоким риском развития фатальных и нефатальных сосудистых осложнений).

Этап 3 — 2022–2023 гг. (циркуляция штамма омикрон)

У 24 пациентов (из 27 участников этапа 2, имеющих ГБ II стадии и данные о содержании в крови цитокинов в течение трех суток) определяли содержание в крови цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток на 10–14-й дни реконвалесценции после повторного COVID-19.

Этап 4. Декабрь 2023 г. — март 2024 г. (период повышения заболеваемости гриппом)

У 12 пациентов из 24 больных с ГБ II стадии, обследованных на этапе 3, определяли содержания в крови цитокинов в четырех временных точках (7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч) в течение трех суток на 10–14-й дни реконвалесценции после перенесенного гриппа (тип А).

Характеристика пациентов

Общеклиническая характеристика пациентов в период наблюдения подтверждает высокую степень сопоставимости

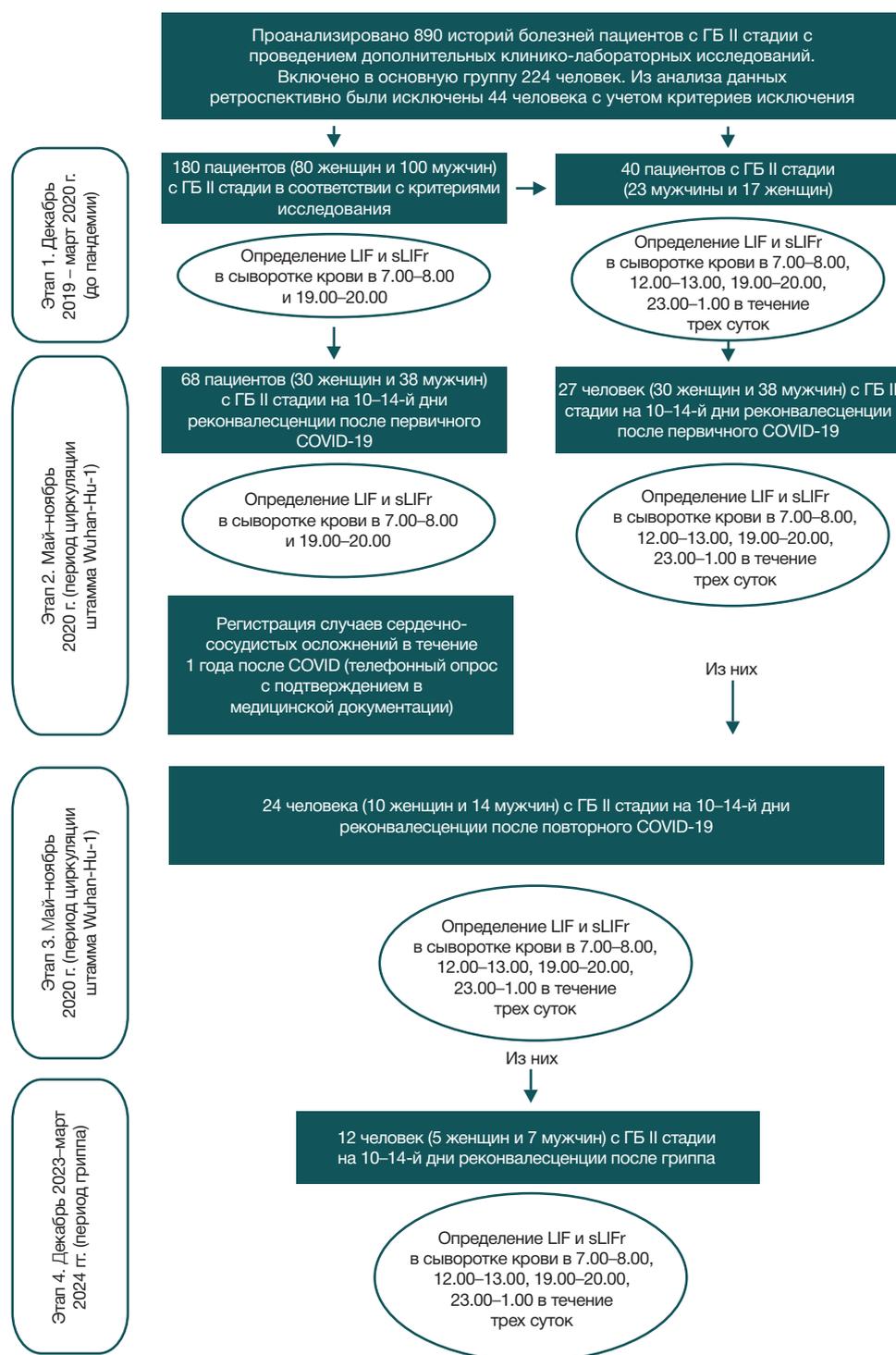


Рис. 1. Дизайн исследования

больных, включенных в исследование по уровням систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), среднего за ночные часы значения систолического артериального давления (САДн) и диастолического артериального давления (ДАДн); индексу массы тела (ИМТ), уровням липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина, креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозы (см. приложение).

Группа контроля включала шесть сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц (три женщины и трое мужчин), сформированная из 32 здоровых лиц, включенных

параллельно с группой пациентов с ГБ на этапе 1 для дальнейшего прохождения четырех этапов наблюдения.

Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции; у пациентов отмечалось среднетяжелое течение, пневмония (КТ I-II). Применяли следующие сопоставимые схемы терапии (исследователи не влияли на назначение терапии):

– первичное инфицирование SARS-CoV-2 (2020 г.); дексаметазон 16 мг/сут. со снижением, азитромицин 1500 мг/сут., гепарин натрия 10 000 МЕ/сут.;

– повторное инфицирование COVID-19 (2022–2023 гг.; среднетяжелое течение, пневмония (КТ I–II)): молнупиравир 1600 мг/сут. со 2–3-го дня клинических проявлений в соответствии с инструкцией к препарату; парацетамол для снижения температуры до 1000 мг/сут.;

– грипп (2023–2024 гг.; диагноз выставлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению гриппа у взрослых 2022 г. с подтверждением лабораторными методами: иммунохроматографического экспресс-исследования носоглоточного мазка на вирусы гриппа А и В с подтверждением молекулярно-генетическим методом): осельтамивир 75 мг 2 раза день не позднее трех суток после первых клинических проявлений в дозировке, указанной в инструкции к препарату; парацетамол для снижения температуры до 1000 мг/сут.

Критерии включения пациентов в исследование 2019–2020 гг. (этап 1)

Критерии включения: ГБ II стадии; длительность ГБ составляет 10 лет; сопоставимая гипотензивная терапия (иАПФ + тиазидный/тиазидоподобный диуретик); возраст 55–60 лет; концентрации показателей липидного обмена: общего холестерина — не более 5,0 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности — не более 3,0 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности — более 1,0 ммоль/л, триглицеридов — не более 1,7 ммоль/л, толщина слоя интима медиа сонной артерии — не более 0,9 мм, уровень глюкозы — не более 5,5 мг/дл, ИМТ — не более 30 кг/м²; сопоставимые характеристики режима дня (сон с 23.00 ч до 6.00 ч, последний прием пищи в 20.00 ч, отсутствие нарушения сна и приема снотворных средств и/или препаратов, содержащих мелатонин (оценку данных характеристик проводил врач-невролог); подписание пациентом информированного согласия.

Дополнительные критерии, определяющие включение больных с ГБ II стадии и здоровых в исследование в 2022–2024 гг. в рамках формирования основной группы с анализом циркадианных зависимостей содержания LIF и sLIFr в крови: введение двух доз вакцины Гам-КОВИД-ВАК в 2021 г.

Критерии невключения в 2019 г. и 2020–2024 гг. (общие)

Критерии невключения: сахарный диабет 1-го или 2-го типа, заболевания аллергического/аутоиммунного характера, хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В и С), психические заболевания, симптоматическая артериальная гипертензия, курение; неготовность к долгосрочному обследованию; прием антигипертензивных препаратов, помимо иАПФ и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (только для группы с ГБ II стадии).

Критерии исключения

Критерии исключения были общими: назначение антигипертензивных препаратов помимо иАПФ и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков (только для группы с ГБ II стадии), развитие ОНМК, ТНМК, ИМ и других состояний, определяющих формирование III стадии ГБ, диагностирование аутоиммунной патологии в период наблюдения, потеря контакта с пациентом. Критерии исключения обосновали формирование группы из 180 пациентов, соответствующих критериям исследования в течение всего периода наблюдения.

Процедура забора крови

Время забора крови — 7.00–8.00 ч, 12.00–13.00 ч, 19.00–20.00 ч, 23.00–1.00 ч). Цитокины LIF и sLIFr были выделены в данной работе на основании результатов научных исследований о циркадианных закономерностях синтеза цитокинов человека и ранее проведенных собственных исследований по изучению цитокин-опосредованных механизмов патогенеза ГБ [6].

Забор крови осуществляли с использованием систем Вакутайнер (BD Vacutainer, США) (прием пищи происходил не менее чем за 4 ч). В течение 15 мин проводили центрифугирование крови при 1500–2000 об./мин. Сыворотку отделяли и хранили при температуре –30 °С не более 30 сут. в промаркированных пробирках. От забора крови до процедуры ее заморозки выдерживали время 60 мин. Анализ осуществлял сертифицированный специалист на иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis, Италия). Для регистрации в сыворотке крови уровней LIF и sLIFr использовали следующие тест-системы: LIF (eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Austria)) — аналитическая чувствительность тест-системы составляет 0,66 пг/мл, интервал детекции — 0,66–200 пг/мл; sLIFr (eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Austria)) — аналитическая чувствительность тест-системы — 0,052 нг/мл, интервал детекции — 0,052–5 нг/мл.

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки результатов применяли две программы с учетом поставленных задач StatTech v. 2.8.8 («Статтех», Россия) и Stat Soft Statistica 10.0 (США). При количестве пациентов менее 50 (группы с оценкой шести циркадианных точек) нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка; при количестве пациентов более 50 человек (группы с оценкой двух временных точек) — критерий Колмогорова–Смирнова. Далее количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁–Q₃). Сравнение двух несвязанных групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий, выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение двух несвязанных групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Для связанных выборок (сравнение показателей в динамике у 12 пациентов с ГБ, а также изменения у шести здоровых) применяли критерий Уилкоксона. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам этапа 1 исследования, включающего данные 180 пациентов с ГБ II стадии и 32 человека группы здоровых (анализировали показатели в 7.00–8.00 ч и 19.00–20.00 ч), было показано, что пациенты с ГБ II имеют более высокие ($p < 0,001$) уровни LIF и sLIFr в 7.00–8.00 ч и в 19.00–20.00 ч (табл. 1) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 2). При этом у пациентов с ГБ регистрируется достоверный рост LIF и sLIFr в крови к 19.00–20.00 ч по сравнению с данными, полученными в 7.00–8.00 ч (на 65% (95% ДИ — [43–87]%) и 71,3% (95% ДИ — [52,8–82,1]%) соответственно; $p < 0,001$), табл. 1). У лиц без ГБ изменения уровня LIF и sLIFr в течение дня не зарегистрировано (табл. 2).

На втором этапе исследования у 68 пациентов с ГБ II стадии и 28 пациентов без ГБ из группы этапа 1 повторно проанализированы уровни LIF и sLIFr в крови на 10–14-й дни периода ранней реконвалесценции после перенесенного первичного COVID-19 (табл. 1). У пациентов с ГБ количественные различия уровней LIF между периодами до SARS-CoV-2 инфицирования и ранней реконвалесценцией не определены ($p > 0,05$). Зафиксированы более высокие концентрации sLIFr в крови больных с ГБ II стадии в 19.00–20.00 ч с ростом на 92% [83–121]%, при сопоставлении с данными в 7.00–8.00 ч; процент роста в вечернее время выше, чем до пандемии ($p < 0,01$) (табл. 1). У лиц без ГБ отличий от доковидного периода в количественных показателях уровней LIF и sLIFr не выявлено ($p > 0,05$), при этом сохранены отклонения от результатов у пациентов с ГБ, зарегистрированных до SARS-CoV-2 инфицирования.

В рамках этапа 2 было также начато наблюдение за развитием сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, ТНМК и ИМ) у 68 больных с ГБ II стадии в течение года после перенесенного первичного COVID-19 и последующее ретроспективное сопоставление с утренними и вечерними концентрациями LIF и sLIFr на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного COVID-19 (табл. 3). При анализе уровня sLIFr в 7.00–8.00 ч в зависимости от развития ОНМК в течение года после COVID-19 не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,051$) (использовали U -критерий Манна–Уитни). При анализе уровня sLIFr в 19.00–20.00 ч на 10–14-й дни периода ранней реконвалесценции после перенесенного первичного COVID-19 (штамм Wuhan-Hu-1) в зависимости

от развития ОНМК и ТНМК в течение последующего года были установлены существенные различия ($p < 0,001$) (использовали t -критерий Стьюдента) (табл. 3). Уровни LIF в 7.00–8.00 ч и 19.00–20.00 ч у пациентов в зависимости от развития ОНМК или ТНМК в последующий год не отличались ($p > 0,05$). При оценке зависимости вероятности развития ОНМК или ТНМК от уровня содержания в сыворотке периферической крови sLIFr в 19.00–20.00 ч на 10–14-й дни постковида при применении ROC-анализа нами была построена кривая (рис. 2) (значение $0,842 \pm 0,074$ соответствует площади под построенной кривой с 95% ДИ: $0,697–0,987$; $p < 0,001$). Критический уровень повышения sLIFr в крови больных с ГБ II стадии в период ранней реконвалесценции после перенесенного COVID-19 при оценке в 19.00–20.00 ч составил 7100 пг/мл, что идентично наивысшему значению индекса Юдена. Повреждение головного мозга у пациентов с ГБ II стадии прогнозировалось при значении уровня в крови sLIFr 19.00–20.00 ч на 10–14-й дни постковида выше данной величины или равном ей с чувствительностью и специфичностью 75% и 98,2% соответственно.

На этапе 3 (после повторного COVID-19) при оценке утренних и вечерних концентраций анализируемых цитокинов выявлено, что для пациентов с ГБ II стадии (27 человек) и лиц без ГБ (18 человек) характерны закономерности доковидного периода, с сохранением отличий от здоровых ($p < 0,001$; табл. 1, табл. 2). Изменений в виде увеличения степени повышения sLIFr в 19.00–20.00 ч у лиц с ГБ, которое регистрировалось на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного COVID-19, при повторном COVID-19 не происходило.

Этап 4 позволил проанализировать изменения у 12 пациентов с ГБ II стадии и шести лиц без ГБ, находившихся под наблюдением с первого этапа исследования, уровней LIF и sLIFr в крови в период ранней реконвалесценции после перенесенного гриппа. Полученные данные продемонстрировали у пациентов с ГБ II стадии тенденции, схожие с тенденциями периода после первичного COVID-19 (табл. 1): более выраженный рост sLIFr в 19.00–20.00 (на 91% (95% ДИ [81–126]%), что выше ($p < 0,01$), чем в доковидный период и после повторного COVID-19. Ранее в 2019 г. были проанализированы уровни sLIFr в крови в 7.00–8.00 ч и в 19.00–20.00 ч у 60 пациентов с ГБ II стадии, не включенных в данный блок работы, но участвующих в исследовании цитокиновых механизмов

Таблица 1. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови пациентов с ЭАГ II стадии на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного и повторного COVID-19, гриппа

	7.00–8.00 ч	19.00–20.00 ч	
Этап 1. 6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2 ($n = 180$ человек)			
LIF	7,18 [4,11–11,3]	12,4 [8,17–14,6]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	3820 [2300–4930]	5680 [4200–7100]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
Этап 2. Первичное инфицирование SARS-CoV-2, 2020 г., штамм Wuhan-Hu-1 ($n = 68$ человек)			
LIF	7,29 [4,36–9,82]	12,9 [7,92–13,8]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	3906 [2470–4660]	7890 [6100–8200]* 1 этап	$p < 0,001$ 7.00–8.00
Этап 3. Повторный COVID-19, 2022–2023 г., вариант омикрон ($n = 27$ человек)			
LIF	7,24 [3,69–10,9]	12,68 [8,78–13,14]*	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	3970 [2690–5330]	5810 [5140–6900]* 2 этап	$p < 0,001$ 7.00–8.00
Этап 4. 2023–2024 г. ($n = 12$ человек)			
LIF	6,78 [4,24–9,53]	10,9 [8,17–13,7]	$p < 0,001$ 7.00–8.00
sLIFr	4100 [2390–5900]	7600 [5560–9100]* 1,3 этапы	$p < 0,001$ 7.00–8.00

Примечание: * — $p < 0,001$ при сопоставлении с указанными этапами (применяли критерий Уилкоксона).

Таблица 2. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови лиц без ЭАГ на 10–14-й дни периода реконвалесценции после первичного и повторного COVID-19 и гриппа

	7.00–8.00	19.00–20.00	
Этап 1. 6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2 (<i>n</i> = 32 человек)			
LIF	1,35 [1,09–1,73]	1,29 [1,08–1,83]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	3410 [2900–4520]	3640 [3050–4680]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
Этап 2. Первичное инфицирование SARS-CoV-2, 2020 г., штамм Wuhan-Hu-1 (<i>n</i> = 26 человек)			
LIF	1,44 [1,12–1,83]	1,36 [1,02–1,79]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	3490 [2470–4660]	3720 [2200–4170]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
Этап 3. Повторный COVID-19, 2022–2023 гг., вариант омикрон (<i>n</i> = 18 человек)			
LIF	1,27 [1,14–1,93]	1,31 [1,18–1,42]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	3380 [2500–4720]	3460 [2700–3940]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
Этап 4. 2023–2024 гг. (<i>n</i> = 6 человек)			
LIF	1,42 [1,14–1,68]	1,33 [1,02–1,51]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00
sLIFr	4070 [3710–4410]	4140 [3680–4630]	<i>p</i> > 0,05 7.00–8.00

прогрессирования ГБ (работа проводится с 2012 г. по настоящее время). Указанные больные сопоставимы по всем критериям включения и исключения из исследования, описанным в данной работе для больных четырех этапов наблюдения. После перенесенного гриппа в 2019 г. у пациентов с ГБ II стадии не регистрировались отклонения суточных кривых от данных этих же пациентов за 9–10 месяцев до инфицирования (*p* > 0,05): до гриппа в 7.00–8.00 ч — 3720 [2210–4960] пг/мл, в 19.00–20.00 ч — 5510 [3700–6240] пг/мл; 10–14-й дни реконвалесценции после гриппа в 7.00–8.00 ч — 4140 [2640–4860] пг/мл, в 19.00–20.00 ч — 5680 [3380–6420] пг/мл.

С учетом разных объемов выборок на этапах 1–4, для подтверждения связей выявленных закономерностей с циркадианными биологическими ритмами и большей прогностической ценности отличий между вечерними количественными характеристиками sLIFr пациентов

с ГБ и здоровыми лицами, сформированы группы из 12 пациентов с ГБ II стадии и 6 здоровых пациентов, у которых на всех четырех этапах исследования был выполнен забор крови в четырех временных точках в течение трех суток. Сопоставление содержания LIF и sLIFr в крови в указанной группе после первичного в 2020 г. (этап 2) и повторного COVID-19 в 2022–2023 гг. (этап 3), вызванного разными штаммами SARS-CoV-2, подтвердило данные, зарегистрированные по двум временным точкам: изменение суточной динамики уровня sLIFr в виде более выраженного увеличения в вечернее время (19.00–20.00 ч) происходило только в период ранней реконвалесценции после первичного COVID-19 (*p* < 0,001; табл. 4). При анализе данных пациентов с ГБ II при инфицировании вирусом гриппа тип А в период осенне-зимнего сезона 2023–2024 гг. определена трехсуточная тенденция повышения степени роста sLIFr в крови в 19.00–20.00 ч,

Таблица 3. Уровни LIF, sLIFr в зависимости от развития ОНМК в течение года после COVID-19 у пациентов с ЭАГ (2020–2021 гг., после инфицирования уханьским вариантом SARS-CoV-2)

Показатели	Развитие ОНМК в течение года после COVID-19		<i>p</i>
	нет	да	
Уровень sLIFr 7.00–8.00 (пг/мл), Ме [IQR]	3469 [3128–3751]	4150,00 [3168,25; 5100,00]	0,051
Уровень sLIFr 19.00–20.00 10-й день постковида (пг/мл), М (SD)	5974 (853)	7352 (1197)	<i>p</i> < 0,001
Уровень LIF 7.00–8.00 (пг/мл), Ме [IQR]	7,17 [3,57–9,24]	7,36 [3,44–9,11]	<i>p</i> > 0,05
Уровень LIF 19.00–20.00 (пг/мл), Ме [IQR]	12,4 [7,49–13,9]	12,6 [7,54–14,3]	<i>p</i> > 0,05

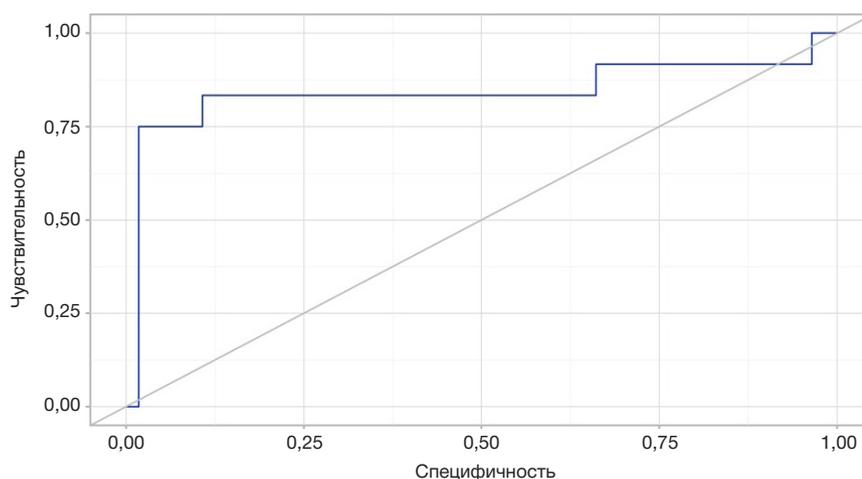
**Рис. 2.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ОНМК в течение года после COVID-19 от уровня sLIFr 19.00–20.00 10–14-й дни постковидного периода у пациентов с ЭАГ II стадии (первичное инфицирование)

Таблица 4. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови пациентов с ЭАГ II стадии (12 человек) на 10–14-й дни периода реконвалесценции после COVID-19, гриппа и вакцинации

		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	23.00–01.00
1	2	3	4	5	6
6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2					
LIF пг/мл	1 сутки	7,85 [4,51–11,9]	8,00 [4,6–12,0]	12,3 [8,12–15,2]*3,4	8,80 [4,90–10,7]*5
	2 сутки	7,68 [4,47–12,9]	7,96 [3,64–11]	13,2 [8,68–15,3]*3,4	9,27 [2,49–11,3]*5
	3 сутки	7,84 [4,30–12,2]	7,65 [3,82–11,8]	12,23 [8,39–14,3]*1,2	8,5 [3,37–10,1]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	3690 [2420–5340]	4380 [3340–4510]	5770 [4190–6750]*3,4	3090 [2460–3650]*5
	2 сутки	4020 [2950–5070]	3720 [3290–4970]	5480 [5070–6930]*3,4	3330 [2680–4490]*5
	3 сутки	4110 [2830–5610]	3660 [3340–4930]	5960 [5260–7920]*3,4	3990 [2560–4390]*5
Первичное инфицирование SARS-CoV-2 (2020 г., циркуляция штамма Wuhan-Hu-1)					
LIF пг/мл	1 сутки	7,35 [4,20–10,06]	8,03 [4,67–11,56]	12,4 [8,13–14,51]*3,4	10,52 [9,75–12,5]*5
	2 сутки	7,05 [4,10–10,59]	7,36 [3,81–9,83]	13,8 [7,54–15,5]*3,4	9,52 [8,29–11,6]*5
	3 сутки	7,23 [4,01–10,12]	7,95 [4,51–10,86]	13,4 [8,96–15,8]*3,4	9,88 [8,66–11,9]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	4240 [2610–4850]	3650 [2780–4810]	7540 [6400–8220]*3,4, a	3770 [2880–4370]*5
	2 сутки	3710 [2790–4710]	3690 [2730–4480]	7280 [5840–7550]*3,4,a	3600 [2640–3890]*5
	3 сутки	4140 [2780–5320]	3840 [2700–4680]	8120 [6340–8840]*3,4, a	3870 [3010–4390]*5
Повторный COVID-19 (2022–2023 гг., циркуляция варианта омикрон)					
LIF пг/мл	1 сутки	7,15 [3,98–11,21]	7,89 [4,56–12,05]	12,68 [8,78–13,14]*3,4	7,67 [4,50–11,7]*5
	2 сутки	7,10 [4,00–12,95]	7,78 [4,08–11,25]	13,05 [8,48–14,98]*3,4	6,28 [4,49–12,9]*5
	3 сутки	7,19 [4,20–11,5]	7,64 [3,98–12,3]	13,1 [8,40–15,0]*3,4	6,59 [3,60–11,9]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	4140 [2780–5450]	4390 [3180–5240]	5790 [4830–7800]*3,4,b,d	3110 [2460–4060]*5,d
	2 сутки	3940 [2890–5080]	3890 [3460–5110]	5520 [4930–6860]*3,4,b	3190 [2410–4080]**5
	3 сутки	4000 [2550–5350]	3790 [3330–5670]	5900 [5100–7200]*3,4,b	3850 [2500–4300]**5
Грипп (2023–2024 гг.)					
LIF пг/мл	1 сутки	6,93 [4,17–9,86]	7,14 [5,16–9,53]	11,2 [8,29–14,3]*3,4	8,77 [4,48–10,9]*5
	2 сутки	7,18 [4,43–9,45]	6,97 [5,48–9,11]	11,76 [8,90–14,69]*3,4	8,31 [4,80–10,14]*5
	3 сутки	6,56 [3,94–10,55]	7,05 [4,80–9,27]	11,98 [7,71–14,83]*3,4	8,36 [4,17–11,66]*5
sLIFr пг/мл	1 сутки	3960 [2410–6200]	4160 [2730–4800]	6600 [5400–8300]*3,4,a,c	3520 [2800–4600]*5
	2 сутки	3890 [2260–6020]	4240 [2890–5120]	7480 [5880–9090]*3,4,a,c	3710 [2910–4830]*5
	3 сутки	3970 [2430–6310]	4270 [2700–4920]	7640 [5450–10300]*3,4,a,c	3470 [2770–4650]*5

Примечание: * — $p < 0,001$ при сопоставлении с указанными группами (3 — уровни в 7.00–8.00, 4 — 12.00–13.00, 5 — 19.00–20.00, 6 — 23.00–1.00).

сопоставимая с периодом при первичном SARS-CoV-2-инфицировании в период циркуляции штамма Wuhan-Hu-1. Изменения у пациентов с ГБ имели связи с циркадианными биологическими ритмами.

У здоровых лиц отсутствовали изменения концентрации LIF и sLIFr в крови в течение суток как до перенесенного COVID-19, так и в период реконвалесценции (табл. 5), и уровни LIF и sLIFr были достоверно ниже, чем у больных с ГБ II стадии ($p < 0,001$) и не изменялись в период реконвалесценции после гриппа. Связи с циркадианными ритмами в группе здоровых выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пандемия новой коронавирусной инфекции привлекла внимание исследователей и клиницистов к длительности и особенностям цитокиновых изменений после перенесенного заболевания; идут обсуждения критериев и проявления постковидного синдрома. У пациентов с ГБ важен контроль за повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также понимание факторов, которые это определяют. По данным доковидного

периода (этапа 1 исследования) наша исследовательская группа выявила особенности пациентов с ГБ II стадии в виде более высоких концентраций LIF и sLIFr в крови с тенденцией к увеличению в вечернее время. В 2017 г. нами продемонстрировано, что рост на фоне ГБ содержания LIF и sLIF регистрируется до назначения антигипертензивных препаратов и выступает компонентом патогенеза ГБ, на фоне достижения целевого уровня АД при приеме антигипертензивных препаратов определялось снижение sLIFr, динамики к уменьшению LIF на фоне терапии у больных с ГБ выявлено не было [2]. В связи с опубликованной на международных научных платформах информации о повышении экспрессии LIF после церебральной ишемии и о нейронах как основных источниках LIF [10], обоснована значимость изучения связи данного цитокина и его растворимого рецептора как предикторов изменения риска развития ОНМК у пациентов с ГБ, в том числе после перенесенного COVID-19, которая и была подтверждена на этапе 2 нашего исследования. Основной пул сердечно-сосудистых осложнений у больных с ГБ в течение года после перенесенного первичного COVID-19 составили случаи ОНМК и ТНМК, а их предикцией с высокой

Таблица 5. Содержание LIF и sLIFr (пг/мл) в крови здоровых (6 человек) на 10–14-й дни периода реконвалесценции после COVID-19, гриппа и вакцинации

		7.00–8.00	12.00–13.00	19.00–20.00	23.00–01.00
1	2	3	4	5	6
6–8 месяцев до инфицирования SARS-CoV-2					
LIF пг/мл	1 сутки	1,32 [1,12–1,71]	1,42 [1,29–1,75]	1,26 [1,21–1,78]	1,32 [1,25–1,68]
	2 сутки	1,38 [1,10–1,69]	1,49 [1,31–1,80]	1,37 [1,25–1,81]	1,38 [1,26–1,70]
	3 сутки	1,43 [1,20–1,79]	1,56 [1,39–1,87]	1,42 [1,29–1,85]	1,43 [1,31–1,73]
sLIFr пг/мл	1 сутки	3890 [3100–4750]	4200 [3390–4580]	4510 [3570–4870]	4210 [3800–4570]
	2 сутки	4100 [3260–5070]	5250 [3560–5880]	4590 [3760–5000]	4330 [3870–4650]
	3 сутки	3990 [3240–4880]	5070 [3450–5630]	4470 [3640–4860]	4290 [3910–4540]
Первичное инфицирование SARS-CoV-2 (2020 г., циркуляция штамма Wuhan-Hu-1)					
LIF пг/мл	1 сутки	1,42 [1,14–1,68]	1,50 [1,27–1,75]	1,33 [1,02–1,51]	1,34 [1,18–1,67]
	2 сутки	1,22 [1,12–1,46]	1,42 [1,18–1,71]	1,37 [0,99–1,48]	1,30 [1,13–1,60]
	3 сутки	1,29 [1,09–1,58]	1,45 [1,24–1,68]	1,32 [0,95–1,17]	1,34 [1,10–1,53]
sLIFr пг/мл	1 сутки	4070 [3710–4410]	3920 [3350–4530]	4140 [3680–4630]	4260 [3650–4710]
	2 сутки	3970 [3460–4270]	3590 [3110–4210]	4150 [3450–4490]	3890 [3360–4440]
	3 сутки	3980 [3420–4350]	3950 [3180–4330]	4290 [3470–4570]	4210 [3310–4560]
Повторный COVID-19 (2022–2023 гг., циркуляция варианта омикрон)					
LIF пг/мл	1 сутки	1,39 [1,12–1,65]	1,47 [1,25–1,72]	1,36 [1,03–1,49]	1,37 [1,16–1,64]
	2 сутки	1,27 [1,14–1,53]	1,49 [1,20–1,76]	1,31 [0,97–1,52]	1,34 [1,11–1,57]
	3 сутки	1,49 [1,18–1,85]	1,60 [1,41–1,92]	1,54 [1,27–1,83]	1,38 [1,30–1,75]
sLIFr пг/мл	1 сутки	3990 [3560–4340]	4040 [3180–4710]	3740 [3650–4550]	4230 [3610–4670]
	2 сутки	4030 [3510–4350]	3860 [3170–4370]	4010 [3540–4620]	3790 [3290–4340]
	3 сутки	4070 [3360–4460]	3910 [2870–4170]	4130 [3560–4660]	4140 [3160–4420]
Грипп (2023–2024 гг.)					
LIF пг/мл	1 сутки	1,38 [1,08–1,72]	1,47 [1,31–1,72]	1,36 [0,99–1,54]	1,30 [1,15–1,63]
	2 сутки	1,29 [1,03–1,56]	1,36 [1,25–1,64]	1,24 [0,94–1,44]	1,20 [1,05–1,52]
	3 сутки	1,25 [1,06–1,55]	1,49 [1,30–1,67]	1,36 [0,97–1,22]	1,37 [1,12–1,50]
sLIFr пг/мл	1 сутки	4460 [3420–4600]	3730 [3160–4010]	3880 [3510–4230]	4590 [3480–4330]
	2 сутки	4030 [3270–4340]	3810 [3020–4270]	3790 [3530–4790]	3640 [3390–4360]
	3 сутки	4100 [3240–4510]	3910 [3030–4260]	4080 [3660–4700]	4010 [3150–4380]

Примечание: * — $p < 0,001$ при сопоставлении с указанными группами (3 — уровни в 7.00–8.00, 4 — 12.00–13.00, 5 — 19.00–20.00; 6 — 23.00–01.00).

чувствительностью и специфичностью выступил рост в 19.00–20.00 ч уровня в крови sLIFr выше 7100 пг/мл на 10–14-й дни периода ранней реконвалесценции. Ранее в литературе описывалось, что между сосудосуживающими и сосудорасширяющими молекулами, которые влияют на кровоснабжение мозга и усиливают спектры мощности электроэнцефалограммы, существует баланс, который, вероятно, регулируется цитокинами и соотносится с циркадианными биологическими ритмами [11]. Возможно, это проявляется также формированием связи содержания изучаемых цитокинов в крови на фоне гипертензии с циркадианными биологическими ритмами и не регистрируется у лиц с нормальным артериальным давлением. При этом остается открытым вопрос о механизме влияния sLIFr на развитие ОНМК и ТНМК. Если рассматривать sLIFr как фактор блокирования LIF, то в остром периоде ишемии его повышение может обладать протективными свойствами, так как рядом авторов отмечена провоспалительная роль LIF на фоне острого ишемического повреждения нейронов [10]. Далее LIF выступает нейротрофическим фактором [10] и его блокирование через sLIFr будет иметь негативный характер. Эти данные ставят новые патогенетические вопросы перед исследователями. Может ли длительное повышение

LIF у лиц с ГБ до ОНМК выступать потенциальным протективным нейротрофическим буфером, повышающим устойчивость нейронов к факторам повреждения на фоне гипертензии, или наоборот, поддерживает воспалительные процессы, в том числе с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера? И какова роль sLIFr, если он обладает не только блокирующей активностью в отношении LIF, но и собственными независимыми от LIF иммунопатогенетическими эффектами в виде корреляции с увеличением в крови факторов, ассоциированных с прогрессированием дисбаланса синтеза NO: SDMA и ADMA [2]. Одной из точек приложения эффектов действия LIF/sLIFr может выступить микроглия [12–13].

При анализе циркадианных ритмов содержания LIF, sLIFr в крови пациентов с ГБ II стадии после перенесенного COVID-19 и гриппа наибольший интерес представляют данные о схожести изменений в виде более выраженного увеличения в 18.00–19.00 ч уровня sLIFr при первичном SARS-CoV-2 и после перенесенного гриппа. Важно отметить, что, по нашим данным, такой тенденции после перенесенного гриппа ранее (до пандемии) не регистрировалось у пациентов с ГБ. Учитывая, что результаты исследования после первичного COVID-19 продемонстрировали связь между уровнем sLIFr в крови

более 7100 пг/мл в 19.00–20.00 ч и развитием ОНМК, ТНМК, а такие уровни в настоящее время определяются у пациентов с ГБ и после гриппа, необходимо привлечь внимание клиницистов к потенциальной группе повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо продолжить исследования с расширением группы наблюдения в новом эпидемическом периоде, так как полученные данные подчеркивают значимость анализа циркадианных закономерностей, влияющих на цитокиновую регуляцию развития ОНМК при ГБ, и их актуальность находит подтверждение в публикациях других исследователей иммунопатогенеза ОНМК [14].

Особенности и длительность цитокиновых изменений в постковидном периоде исследователи чаще связывают именно с первичным контактом представителей популяции с вирусом, что было характерно для SARS-CoV-2 в 2020 г. По представленным нами данным при повторном инфицировании пациентов с ГБ коронавирусом в 2022–2023 гг., зарегистрированного ранее более выраженного роста уровня sLIFr в 19.00–20.00 ч выявлено не было, что можно объяснить нивелированием выраженности иммунного воздействия вируса на фоне круглогодичной циркуляции, снижением вирулентности и эффектами вакцинации [15]. По эпидемическим сезонным ростом случаев гриппа был менее выражен в 2020–2022 гг. на фоне доминирования SARS-CoV-2, что может быть причиной отмены эффективности иммунной памяти. Отсутствие вакцинации у указанной группы пациентов (подписание отказа от вакцинации против гриппа) также определило формирование «цитокинового хвоста» с более выраженным повышением уровня sLIFr после перенесенного гриппа как «новой инфекции».

Рост уровня sLIFr может снижать процент взаимодействия между LIF и его мембранным рецептором

на стволовых клетках, что способно влиять на изменение процесса их дифференцировки в нейроны, так как по экспериментальным данным доставка LIF в мозг мышей увеличивает самообновление нейронных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне и обонятельной луковице с вектором дифференцировки в нейроны [16].

Выводы

Система LIF/sLIFr обладает значимым патогенетическим компонентом в развитии ОНМК и ТНМК у пациентов с ГБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Выявленный схожий рост вечерних концентраций sLIFr и после перенесенного гриппа актуализирует анализ вклада более широкого спектра вирусов (варианты SARS-CoV-2 или гриппа) в отношении повышения риска развития ОНМК в течение последующего года у пациентов с ГБ. Хронобиология иммунного ответа на стыке макроорганизм-вирус определяет прогрессирование неинфекционных сопутствующих заболеваний и должна быть одной из частей персонализированного подхода в расчете рисков развития осложнений у коморбидного пациента в будущем. Продемонстрированное формирование связи между изменениями концентрации sLIFr и биологическими циркадианными ритмами обосновывает научную и патогенетическую значимость изучения вечерних концентраций данного цитокина у пациентов с гипертензией (в интервале 19.00–20.00 ч). Выявленные хронобиологические закономерности данного процесса открывают новые перспективы в изучение эффектов действия комплекса LIF/sLIFr в иммунопатогенезе ГБ и развитии ОНМК у указанной категории больных с учетом перенесенных вирусных инфекций (COVID-19, грипп).

Литература

1. The Human Protein Atlas project is funded by the Knut & Alice Wallenberg foundation. 2023 [18.10.2024]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/>.
2. Радаева О. А., Симбирцев А. С. Изменения сывороточных уровней фактора, ингибирующего лейкемию (LIF), и растворимого рецептора LIF (sLIFr) при развитии эссенциальной артериальной гипертензии II стадии. Патогенез. 2017; 3 (15): 63–69. Доступно по ссылке: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/126> (дата обращения 20.10.2024).
3. Mok H, Ostendorf E, Ganninger A, Adler AJ, Hazan G, Haspel JA. *J Clin Invest*. 2024; 134 (3): e175706. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI175706>.
4. Langlois PH, Smolensky MH, Glezen WP, Keitel WA. Diurnal variation in responses to influenza vaccine. *Chronobiol Int*. 1995; 12 (1): 28–36. Available from: <https://doi.org/10.3109/07420529509064497>.
5. Катинас Г. С., Чибисов С. М., Халаби Г. М., Деметьев М. В. Аналитическая хронобиология. М.: Бейрут, 2017; 224 с.
6. Чибисов С. М., Рапопорт С. И., Благодрава М. Л. Хронобиология и хрономедицина. М.: Изд-во РУДН, 2018; 828 с.
7. Zeng Q, Oliva VM, Moro MA, Scheiermann C. Circadian Effects on Vascular Immunopathologies. *Circ Res*. 2024; 134 (6): 791–809. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323619>.
8. Радаева О. А., Симбирцев А. С., Костина Ю. А., Искандарова М. С., Негоднова Е. В., Машнина С. В. и др. Изменения циркадианных ритмов уровней цитокинов в крови пациентов с эссенциальной гипертензией в постковидном периоде. Вестник РГМУ. 2023; (6): 14–20. Доступно по ссылке: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2023/6/2023-6-1385_ru.pdf?lang=ru (дата обращения 20.10.2024).
9. Mergenthaler P, Balami JS, Neuhaus AA, Mottahedin A, Albers GW, Rothwell PM, et al. Stroke in the Time of Circadian Medicine. *Circ Res*. 2024; 134 (6): 770–90. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323508>.
10. Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent Aspects of Interleukin-6 in Cerebral Ischemia: Inflammatory versus Neurotrophic Aspects. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2009; 29: 464–79. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.141>.
11. Jin RR, Cheung CN, Wong CHY, Lo CCW, Lee CPI, Tsang HW, et al. Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance. *Brain Behav Immun Health*. 2023; 30: 365–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100634>.
12. Zielinski MR, Gibbons AJ. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 853096. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853096>.
13. Jiao H, Kalsbeek A, Yi CX. Microglia, circadian rhythm and lifestyle factors. *Neuropharmacology*. 2024; 257: 110029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110029>.
14. Khan S, Siddique R, Liu Y, Yong VW, Xue M. Towards improving the prognosis of stroke through targeting the circadian clock system. *Int J Biol Sci*. 2024; 20 (2): 403–13. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.88370>.
15. Punj M, Desai A, Hashash JG, Farraye FA, Castillo PR. COVID-19 breakthrough infections and sleep disorders: A population-based propensity matched analysis. *Sleep Med X*. 2023; 6: 100089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100089>.
16. Bauer S, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006; 26:12089–99. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3047-06.2006>.

References

1. The Human Protein Atlas project is funded by the Knut & Alice Wallenberg foundation. 2023 [18.10.2024]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/>.
2. Radaeva OA, Simbircev AS. Izmeneniya syvorotochnyh urovnej faktora, ingibirujushhego lejkemiju (LIF), i rastvorimogo receptora LIF (sLIFr) pri razviti jessencial'noj arterial'noj gipertenzii II stadii. *Patogeneza*. 2017; 3 (15): 63–69. Dostupno po ssylke: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/126> (data obrashhenija 20.10.2024). Russian.
3. Mok H, Ostendorf E, Ganninger A, Adler AJ, Hazan G, Haspel JA. *J Clin Invest*. 2024; 134 (3): e175706. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI175706>.
4. Langlois PH, Smolensky MH, Glezen WP, Keitel WA. Diurnal variation in responses to influenza vaccine. *Chronobiol Int*. 1995; 12 (1): 28–36. Available from: <https://doi.org/10.3109/07420529509064497>.
5. Katinas GS, Chibisov SM, Halabi GM, Dementev MV. *Analiticheskaja hronobiologija*. M.: Bejrut, 2017; 224 s. Russian.
6. Chibisov SM, Rapoport SI, Blagonravova ML. *Hronobiologija i hronomedicina*. M.: Izd-vo RUDN, 2018; 828 s. Russian.
7. Zeng Q, Oliva VM, Moro MÁ, Scheiermann C. Circadian Effects on Vascular Immunopathologies. *Circ Res*. 2024; 134 (6): 791–809. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323619>.
8. Radaeva OA, Simbircev AS, Kostina JuA, Iskandjarova MS, Negodnova EV, Mashnina SV, i dr. Izmeneniya cirkadiannyh ritmov urovnej citokinov v krvi pacientov s jessencial'noj gipertenziej v postkovidnom periode. *Vestnik RGMU*. 2023; (6): 14–20. Dostupno po ssylke: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2023/6/2023-6-1385_ru.pdf?lang=ru (data obrashhenija 20.10.2024). Russian.
9. Mergenthaler P, Balami JS, Neuhaus AA, Mottahedin A, Albers GW, Rothwell PM, et al. Stroke in the Time of Circadian Medicine. *Circ Res*. 2024; 134 (6): 770–90. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.323508>.
10. Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. Ambivalent Aspects of Interleukin-6 in Cerebral Ischemia: Inflammatory versus Neurotrophic Aspects. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2009; 29: 464–79. Available from: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.141>.
11. Jin RR, Cheung CN, Wong CHY, Lo CCW, Lee CPI, Tsang HW, et al. Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance. *Brain Behav Immun Health*. 2023; 30: 365–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100634>.
12. Zielinski MR, Gibbons AJ. Neuroinflammation, Sleep, and Circadian Rhythms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 853096. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.853096>.
13. Jiao H, Kalsbeek A, Yi CX. Microglia, circadian rhythm and lifestyle factors. *Neuropharmacology*. 2024; 257: 110029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110029>.
14. Khan S, Siddique R, Liu Y, Yong VW, Xue M. Towards improving the prognosis of stroke through targeting the circadian clock system. *Int J Biol Sci*. 2024; 20 (2): 403–13. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.88370>.
15. Punj M, Desai A, Hashash JG, Farraye FA, Castillo PR. COVID-19 breakthrough infections and sleep disorders: A population-based propensity matched analysis. *Sleep Med X*. 2023; 6: 100089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100089>.
16. Bauer S, Patterson PH. Leukemia inhibitory factor promotes neural stem cell self-renewal in the adult brain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006; 26:12089–99. Available from: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3047-06.2006>.

КОГНИТИВНЫЙ РЕЗЕРВ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

В. Ф. Фокин , Н. В. Пономарева, А. А. Шабалина, Р. Н. Коновалов, Р. Б. Медведев, А. И. Боровова, О. В. Лагода, М. В. Кротенкова, М. М. Танашян

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Когнитивный резерв (КР) характеризуется способностью активировать нейронные сети для адаптивной реорганизации функций мозга в ответ на повреждение или стресс. Целью работы было выявление структурно-функциональной организации нейросетей у больных хронической ишемией мозга (ХИМ) с различным КР. В исследовании участвовали 137 женщин в возрасте 50–85 лет больных ХИМ без диабета. Средняя давность заболевания ХИМ — $10,1 \pm 0,7$ года. Больные ХИМ были разделены на две группы: со средним (СО) и с высшим (ВО) образованием. Определяли содержание кортизола в слюне до и после когнитивной нагрузки, а также различие коннективной организации мозга по данным фМРТ в двух группах больных. Найдены коннективности преимущественно в слуховых областях, различные в двух группах, с учетом поправки на множественность сравнений (FDR), и чувствительные к уровню кортизола. Больные с более высоким КР позже заболели ХИМ, имели достоверно более положительные значения коннективностей, более низкий уровень фонового кортизола и более высокий сдвиг кортизола при когнитивной нагрузке.

Ключевые слова: когнитивный резерв, хроническая ишемия мозга, высшее образование, среднее образование, фМРТ покоя, коннективность, кортизол, когнитивная нагрузка

Вклад авторов: В. Ф. Фокин — написание статьи; Н. В. Пономарева — дизайн исследования; А. А. Шабалина — биохимические исследования, определение кортизола в слюне; Р. Н. Коновалов — дизайн нейровизуализационных исследований; Р. Б. Медведев — доплерографические исследования; А. И. Боровова — психофизиологические исследования; О. В. Лагода — клинические исследования; М. В. Кротенкова — руководство нейровизуализационными исследованиями; М. М. Танашян — руководство клиническими исследованиями, общий дизайн работы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 5-6/22 от 1 июня 2022 г.). Все участники обследований подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Виталий Федорович Фокин
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367, Россия; fvf@mail.ru

Статья получена: 28.11.2024 **Статья принята к печати:** 08.01.2025 **Опубликована онлайн:** 31.01.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.002

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

COGNITIVE RESERVE OF PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Fokin VF , Ponomareva NV, Shabalina AA, Konovalov RN, Medvedev RB, Boravova AI, Lagoda OV, Krotenkova MV, Tanashyan MM

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Cognitive reserve (CR) is characterized by the ability to engage neural networks for adaptive reorganization of brain functions in response to damage or stress. This study aimed to identify the structural and functional organization of neural networks in patients with chronic cerebral ischemia (CCI) having different CR. The study involved 137 women aged 50–85 years suffering from CCI without diabetes. The average duration of CCI was 10.1 ± 0.7 years. CCI patients were divided into two groups: with secondary (SE) and higher (HE) education. Salivary cortisol levels were measured before and after cognitive load, along with the differences in brain connectivity organization based on fMRI data in two patient groups. Connectivity patterns were primarily found in the auditory areas, different in two groups after applying multiple comparison correction (FDR) and were responsive to cortisol levels. Patients with greater CR developed CCI later, showed significantly more positive connectivity values, had lower baseline cortisol levels, and displayed larger shifts in cortisol levels during cognitive load.

Keywords: cognitive reserve, chronic cerebral ischemia, higher and secondary education, resting fMRI, connectivity, cortisol, cognitive load

Author contribution: Fokin VF — manuscript writing; Ponomareva NV — study design; Shabalina AA — biochemical testing, determining salivary cortisol levels; Konovalov RN — design of neuroimaging tests; Medvedev RB — Doppler tests; Boravova AI — psychophysiological tests; Lagoda OV — clinical tests; Krotenkova MV — neuroimaging test management; Tanashyan MM — clinical test management, general study design.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 5-6/22 dated 1 June 2022). The informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vitaly F. Fokin
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367, Russia; fvf@mail.ru

Received: 28.11.2024 **Accepted:** 08.01.2025 **Published online:** 31.01.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.002

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Когнитивный резерв (КР) — это концепция, описывающая способность мозга адаптироваться к повреждениям или старению. КР характеризуется способностью активировать нейронные сети и адаптивно реорганизовывать функции мозга в ответ на повреждение или стресс [1]. Понятие КР широко используют при описании процессов старения, а также нейродегенеративных и сосудистых заболеваний мозга.

Существуют два противоположно направленных фактора, играющих ключевую роль в организации КР:

учебное образование и влияние стресса, который часто заменяется более измеряемой характеристикой — уровнем гормона стресса — кортизолом. Рассмотрим последовательно эти характеристики.

Исследования, описывающие влияние полученного человеком образования на его организм, делятся на две большие группы: влияние социальных преимуществ, связанных с получением высшего образования (ВО), и изменения, происходящие в структурно-функциональной

организации мозга под влиянием образования. Период когнитивного тренинга при получении ВО можно рассматривать как более продолжительный, чем период при получении среднего образования (СО). Часто ВО завершается в относительно молодом возрасте, характеризующемся высокой пластичностью мозга, поэтому существует благоприятная возможность оптимальным образом сформировать сети мозга. Одно из главных преимуществ лиц с ВО — наработанный большой КР, который проявляется, в том числе, и в отношении к стрессу, связанному с когнитивной нагрузкой.

Стресс у мужчин и женщин протекает по-разному, поэтому целесообразно его рассматривать отдельно. В данной работе сосредоточимся на реакциях, связанных с когнитивным стрессом у женщин с ВО и СО, больных хронической ишемией мозга (ХИМ). Женщины с ВО имеют потенциально улучшенные механизмы регуляции стресса. Это может быть связано с динамикой кортизола. Длительный стресс снижает КР [2]. У женщин с ВО возможна более высокая активация префронтальной коры (ПФК), которая играет важную роль в исполнительных функциях и эмоциональной регуляции [3]. ВО, возможно, приводит к более сильной активации ПФК во время стресса, что способствует лучшему когнитивному контролю и эмоциональной регуляции. Это особенно верно по отношению к связям ПФК с поясной извилиной. Кроме того, ВО связано с увеличенным объемом гиппокампа, который играет роль в регуляции памяти и реакциях на стресс, возможно, обеспечивая защитный эффект полученного образования на целостность гиппокампа [4].

Можно наблюдать различные паттерны активации миндалевидного тела, которое участвует в формировании реакций на страх и угрозу. ВО может привести к менее выраженной или более контролируемой активации миндалевидного тела во время стресса [5].

У женщин с более низким социально-экономическим статусом, который часто связан с невысоким уровнем образования, имеет место повышенный базовый уровень кортизола, даже при отсутствии, казалось бы, сильных стрессоров [6]. Уменьшенный объем гиппокампа в условиях хронического стресса может негативно влиять на его функционирование, что приводит к ухудшению памяти и нарушениям регуляции стресса [7], а также снижению КР.

У лиц с недостаточным образованием повышенная реактивность миндалевидного тела и хронический стресс могут сенсibilизировать миндалевидное тело, что способствует усилению реакции страха. При этом ПФК не всегда может регулировать реакции миндалевидного тела, что приводит к менее эффективной эмоциональной регуляции [8].

Исследования нейронных коррелятов когнитивной нагрузки у женщин с разным уровнем образования все еще относительно ограничены, и результаты не всегда совпадают в разных исследованиях. Более высокая когнитивная нагрузка требует больших церебральных энергетических ресурсов, что приводит к повышенной нейронной активности. Это видно в исследованиях функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), где повышенный BOLD-сигнал (blood oxygen level dependent) сопровождается активацией в теменных долях и ПФК. Повышенная активация в теменных долях связана с пространственной обработкой, вниманием и рабочей памятью, и их активность увеличивается с ростом когнитивных трудностей [9].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 137 женщин в возрасте 50–85 лет больных ХИМ, не болевших диабетом. Средняя давность заболевания ХИМ — $10,1 \pm 0,7$ года. Больные ХИМ были разделены на две группы: с СО и с ВО. Основные этиологические причины ХИМ: атеросклероз, артериальная гипертензия (включая гипертоническую болезнь), венозная недостаточность, диабетическая ангиопатия, васкулиты различной этиологии и т. д. Критерии включения: начальные проявления и субкомпенсация ХИМ; отсутствие необходимости в постоянной опеке со стороны окружающих [10]. Критерии невключения: деменция выраженностью 1 балл и более по клинически рейтинговой шкале деменции [11]; наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, тяжелой кардиальной, почечной недостаточности, некомпенсированных нарушений функций щитовидной железы. Диагноз ХИМ дополнительно верифицировали с помощью дуплексного сканирования и МРТ-контроля. Все пациенты — правши. У больных регистрировали рост и массу тела для определения индекса массы тела (ИМТ). ИМТ = масса тела/рост². Учитывали две возрастные характеристики: возраст пациента при данной регистрации и возраст при первом обращении в медицинское учреждение по поводу симптомов ХИМ. Обычно первое обращение было связано с нарушением памяти и концентрации внимания, сопровождающим артериальную гипертензию, а также с нарушениями мозгового кровообращения. Вторая характеристика — это возраст на момент экспериментального обследования. Предполагалось, что больные с разным уровнем образования достигают этой стадии в разном возрасте. Обе группы женщин в основном занимались умственным трудом, так женщины с СО в прошлом, как правило, были работниками бухгалтерии или средним медперсоналом.

Исследование фМРТ покоя

Обследуемым (25 больным ХИМ) регистрировали фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD-сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Исследуемым предлагали следовать инструкции: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора), не думать о чем-либо конкретном. МРТ-данные обрабатывали в программе SPM12 в среде MATLAB. Для изучения коннективностей использовали приложение CONN-18b на платформе SPM-12. Оценивали коннективность в различных нейросетях мозга. Проводили сравнение коннективностей в двух группах больных ХИМ, различающихся по уровню образования. В этих группах оценивали достоверность различий по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на множественность сравнений (FDR, False Discovery Rate) в программе CONN-18b.

Магнитно-резонансный томограф MAGNETOM Verio (Siemens, Германия) имел напряженность магнитного поля 3,0 Тл. Функциональные сканы были получены в состоянии покоя с использованием T2*-взвешенной последовательности EPI: TR = 1 500 мс, TE = 30 мс, flip angle 70°, толщина среза 2 мм, FOV = 190 мм, фаза FoV 100,0%.

Таблица 1. Демографические данные женщин с СО и ВО, больных ХИМ, а также уровень значимости различий показателей этих групп

	ХИМ Женщины	ИМТ	Средний возраст при обследовании	Первичное обращение
СО	$n = 72$	$28,3 \pm 0,7$	$65,0 \pm 0,9$	$51,3 \pm 1,8$
ВО	$n = 65$	$27,7 \pm 0,6$	$70,2 \pm 0,8$	$58,2 \pm 1,8$
p	0,48	0,55	0,00003	0,0077

Примечание: СО — среднее образование, ВО — высшее образование, p — уровень значимости различий; первое значение — среднее, второе — стандартная ошибка. ИМТ — индекс массы тела; Средний возраст при обследовании — средний возраст пациентов на момент регистрации экспериментальных данных; Первичное обращение — средний возраст первичного обращения пациента в медицинское учреждение по поводу объективно подтвержденных симптомов ХИМ.

Когнитивные тесты

Пациентов обследовали с помощью корректурного теста, теста вербальной беглости, теста на вербальную память Лурия, теста МоСА, описанных ранее [12]. Кроме этого, регистрировали артериальное давление, вычисляли пульсовое давление (разность между систолическим и диастолическим давлением) и частоту сердечных сокращений.

Биохимические исследования

У пациентов определяли уровень кортизола в образцах слюны на иммунохемилюминесцентном анализаторе Abbott i2000 ARCHITECT (Abbott Laboratories, Illinois, USA) с использованием наборов реагентов этого же производителя.

Образцы слюны собирали по протоколу, описанному ранее [13]. Больные не употребляли алкоголь в течение недели, не пили чай или кофе за 1 ч до забора слюны, за 10 мин до этого прополаскивали рот водой. Сбор слюны осуществляли путем ее сплевывания в пробирку объемом не менее 1,5 мл. Образцы слюны, загрязненные кровью, исключали из исследования, для этого использовали набор иммуноферментного анализа для определения загрязнения слюны кровью [13].

Статистическая обработка

Анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica-12 (Dell, США). Оценивали нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Вычисляли средние арифметические, стандартные ошибки, проводили однофакторный дисперсионный и корреляционный анализы. Для анализа нейросетей дополнительно вычисляли Т-критерий по Стьюденту, а также использовали поправку на множественность сравнений — FDR (False Discovery Rate).

Таблица 2. Влияние полученного образования на показатели кортизола у женщин, больных ХИМ, с высшим и средним образованием

	n	F	p	СО	ВО
Фоновый кортизол, нмоль/л	93	6,256	0,014	$62,2 \pm 3,4$ (52)	$48,0 \pm 4,7$ (41)
Кортизол после когнитивной нагрузки, нмоль/л	83	0,206	0,651	$64,4 \pm 4,4$ (47)	$61,3 \pm 5,3$ (36)
Сдвиг кортизола после когнитивной нагрузки, нмоль/л	83	8,597	0,004	$3,4 \pm 2,6$ (47)	$14,0 \pm 2,2$ (36)
Относительный сдвиг кортизола по отношению к фоновому кортизолу	83	19,666	0,00002	$0,08 \pm 0,04$ (47)	$0,4 \pm 0,07$ (36)

Примечание: n — количество обследованных, F — критерий Фишера, p — уровень значимости различий показателей двух групп; в скобках количество обследованных; остальные сокращения те же, что в табл. 1.

Процедура обследования

Первый забор слюны проводили не ранее чем спустя 2 ч после еды; вначале происходила фоновая регистрация медленной электрической активности (не более 5 мин), затем с перерывом в 1–2 мин пациенты выполняли три когнитивных теста: корректурный тест по Кирchnerу (3 мин), тест вербальной беглости (фонематический вариант) (4–5 мин), тест на вербальную память по Лурия (5–7 мин). Сразу после выполнения тестов в течение 1–2 мин проводили повторный забор слюны. Тест МоСа проводили после окончания экспериментов и забора слюны.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У больных ХИМ сопряженность между уровнем образования и возрастными характеристиками достоверно проявляется у женщин. В табл. 1 представлены демографические данные, которые дают представление о роли образования в динамике процесса сосудистого патологического старения (ХИМ).

Эффект ВО отчетливо отражается на возрастных характеристиках: женщины с ВО позже обращаются за медицинской помощью по поводу ХИМ (табл. 1). Первичное обращение в медицинское учреждение лиц с СО и их настоящее обследование происходило примерно на 7 лет раньше, по сравнению с больными с ВО. В связи с имеющимися литературными данными о влиянии длительного образования на стресс рассмотрим влияние образования на механизмы стресса, а именно на гормон стресса — кортизол (табл. 2).

Фоновый уровень кортизола ниже у женщин с ВО примерно на 14 нмоль/л, а реактивность на когнитивную нагрузку примерно в 3,5–5 раз выше (табл. 2). Величина кортизола после когнитивной нагрузки достоверно не различается в двух группах. Это в значительной мере объясняет разную величину сдвига кортизола в обеих группах. Создается впечатление, что существует некоторый уровень максимально возможного содержания

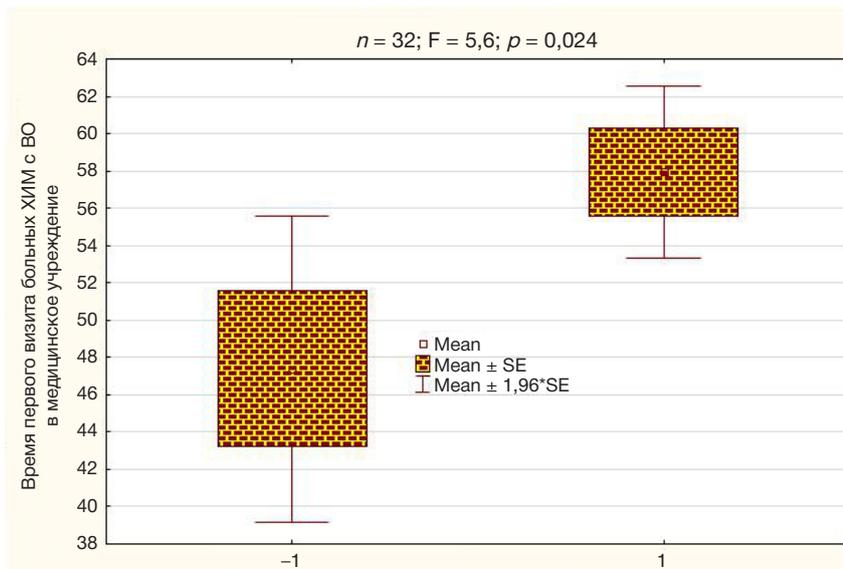


Рис. 1. Величина сдвига уровня кортизола при когнитивной нагрузке связана со временем первичного обращения в медицинское учреждение для больных с ВО. -1 — средняя величина сдвига кортизола близка к нулю ($0,02 \pm 2,4$ нмоль/л); 1 — средняя величина сдвига равна $20,09 \pm 2,1$ нмоль/л. Вверху представлены статистические характеристики различий возраста первого обращения в медицинское учреждение от величины сдвига уровня кортизола

кортизола при когнитивной нагрузке, а различие в сдвигах кортизола объясняется разным содержанием кортизола в фоне в обеих группах. Найдена достоверная корреляция между показателями фонового кортизола и относительной реактивности кортизола: $r = 0,41$; $n = 88$; $p = 0,00008$.

Сдвиг уровня кортизола при когнитивной нагрузке связан с возрастом первого обращения в медицинское учреждение по поводу появившихся симптомов ХИМ для больных с ВО (рис. 1).

Чем больше реактивность кортизола, тем позже обращается пациент за медицинской помощью по поводу появившихся симптомов ХИМ. Следует заметить, что

в стационаре для обследования отбирали пациентов примерно одной степени тяжести. У лиц с ВО уровень кортизола ниже в фоне, чем у женщин с СО (табл. 1), при этом возраст больных на содержание кортизола у женщин достоверно не влиял ($p = 0,14$). При когнитивной нагрузке уровень кортизола примерно одинаков для людей с ВО и СО, и составляет, в среднем, $63,0 \pm 3,4$ нмоль/л ($n = 83$).

Какие существуют различия в организации нейронных сетей по данным фМРТ у больных с разным уровнем образования? Рассмотрим различия показателей коннективностей, связывающих области мозга у лиц с ВО и СО (рис. 2).

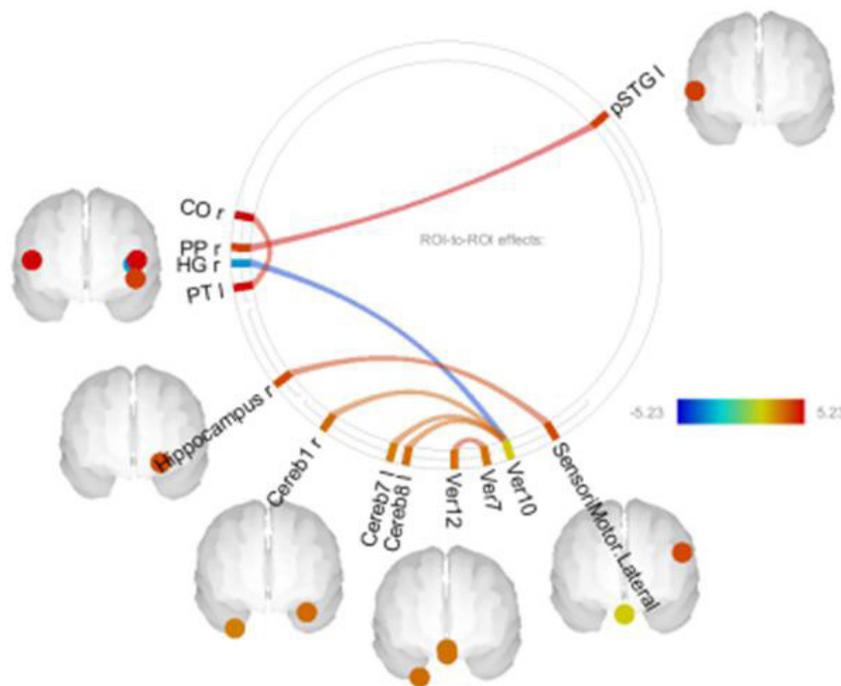


Рис. 2. Коннективности, достоверно различающиеся у больных с ВО и СО. Линии *красного* цвета — положительные, соответствуют большим значениям коннективности у лиц с ВО. Линии *синего* цвета — отрицательные, соответствуют большим значениям коннективности у лиц с СО. Уровень значимости рассчитывали с учетом множественности сравнений ($p\text{-FDR} < 0,05$). Справа — цветовая шкала различий по T-критерию. CO — центральная оперкулярная кора, PP — Planum Polare (часть верхней височной извилины), HG — извилина Гешля, PT — Planum Temporale (височная площадка), Hippocampus — гиппокамп, SensoriMotor.Lateral — сенсомоторная латеральная нейросеть, STG — Superior Temporal Gyrus (верхняя височная извилина), Cereb — мозжечок, Ver — червь мозжечка, цифры после Cereb и Ver — отделы мозжечка и червя, p — posterior, задний, r — правое полушарие, l — левое полушарие

Таблица 3. Достоверно различающиеся в группах больных с ВО и СО коннективности и их статистические характеристики

Коннективности	<i>beta</i>	T (25)	<i>p-unc</i>	<i>p-FDR</i>
PP r-pSTG I	0,29	5,23	0,000026	0,004331
Hippocampus-SensoriMotor.Lateral	0,28	4,36	0,000229	0,037552
HG r-Ver 10	-0,19	-4,19	0,000353	0,057909
COr-PTI	0,36	4,69	0,000101	0,016558
Ver7-Ver12	0,23	4,56	0,000138	0,022645

Примечание: *beta* — средний коэффициент регрессии, T — T-критерий, *p-unc* — некорректированный уровень значимости, *p-FDR* — уровень значимости с учетом множественности сравнений. Количество больных — 25 человек.

Можно наблюдать преобладание положительных значений разностей коннективностей, указывающих, что сопряженность некоторых образований головного мозга у больных с ВО выше, чем у больных с СО (рис. 2). Эти различия касаются в основном височных областей обоих полушарий и гиппокампа, а также некоторых районов мозжечка и червя мозжечка.

Рассмотрим статистические показатели разности коннективностей, достоверных с учетом множественности сравнений и различных в обеих группах больных (табл. 3). Анализ этих коннективностей показывает, какие связи преобладают у больных с ВО или СО.

Следует отметить, что у лиц с ВО преобладают положительные связи (табл. 3). Единственная отрицательная коннективность, связывающая извилину Гешля с червем мозжечка, недостоверна с учетом множественности сравнений (*p-FDR* > 0,5). Эта коннективность представлена в табл. 3, так как значение *p-FDR* выше достоверного менее чем на 0,008.

Коннективности между указанными выше областями можно оцифровать и представить в виде векторов, где каждому больному для каждой коннективности будет поставлен в соответствие коэффициент регрессии. Эти коннективности достоверно различны в обеих группах по F-критерию, который варьирует от 17,5 до 27,4 с уровнями значимости от 0,00035 до 0,00003.

Некоторые коннективности имеют отношение к регуляции кортизола (табл. 4).

Положительные по знаку коннективности отрицательно коррелируют с фоновым кортизолом и положительно — с относительной реактивностью кортизола; негативная коннективность (HG r-Ver10) отрицательно коррелировала с относительной реактивностью кортизола.

Таким образом, некоторые коннективности достоверно различны у лиц с разным уровнем образования и связаны с регуляцией уровня кортизола. Вклад коннективностей PPr-pSTGI, COr-PTI и HG r-Ver10 в обеспечение когнитивного резерва обусловлен, вероятно, их связями со слухоречевой системой.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наши исследования выявили факт более поздней заболеваемости ХИМ у женщин с ВО. Вероятно, прямое

воздействие образования существенно отражается на КР. КР у женщин с ВО в сочетании с такими факторами, как социальный статус и более здоровый образ жизни, способствует снижению стресса и, как следствие, более позднему началу заболевания ХИМ. Это также подтверждается более низкими уровнями фонового кортизола у пациентов с ВО и повышенной реактивностью кортизола на когнитивную нагрузку. Высокая реактивность кортизола у этих лиц поддерживает более эффективное энергетическое обеспечение когнитивных функций и их успешную реализацию, особенно при относительно кратковременной ментальной нагрузке. Существенным представляется факт более высокой коннективности в мозге женщин, имеющих ВО, и связи этих коннективностей с когнитивными функциями.

По нашим данным, женщины с ВО заболевают хронической ишемией мозга (ХИМ) позже, о чем свидетельствует более позднее обращение в медицинские учреждения в среднем примерно на 7 лет, а также более поздний возраст начала обследования — в равной стадии заболевания, соответствующей дисциркуляторной энцефалопатии 1-й или 2-й стадии. Подтверждением того, что больные ХИМ с ВО стареют медленнее, является более высокая коннективность нейросетей мозга, что, в целом, является показателем лучше функционирующего и более молодого мозга [14].

В современной литературе описаны различия в процессе старения у женщин с ВО и СО. Эти различия касаются биологического возраста, а также внешних проявлений возрастных изменений. Несомненно, что несколько факторов, включая уровень образования, способствуют замедлению процессов старения [15]. ВО часто коррелирует с более высоким социально-экономическим статусом, что ведет к лучшему доступу к ресурсам, влияющим на здоровье и старение. Это включает доступ к качественному здравоохранению, правильному питанию и здоровым привычкам. Образованные женщины могут быть более склонны к поддержанию здорового образа жизни, включая регулярные физические упражнения, отказ от курения и контроль веса. Они также имеют более обширные знания о рисках для здоровья и мерах профилактики.

ВО связано с большим КР — способностью мозга справляться с повреждениями и поддерживать нормальное

Таблица 4. Коэффициенты корреляции (*r*) и уровни значимости (*p*) коннективностей с характеристиками кортизола

<i>n</i> = 25	PPr-pSTGI	COr-PTI	HG r-Ver10
Кортизол, фон, <i>r</i>	-0,437	-0,418	0,2981
<i>p</i>	0,029	0,038	0,148
Относительный сдвиг кортизола, <i>r</i>	0,517	0,485	-0,498
<i>p</i>	0,008	0,014	0,011

Примечание: *n* — количество больных. PPr — planum polare правого полушария, pSTGI — posterior part of superior temporal gyrus левого полушария; COr — central operculum cortex правого полушария, PTI — planum temporale левого полушария; HG — Heschl Gyrus правого полушария, Ver10 — Vermis 10.

функционирование [1]. Это может приводить к более позднему началу или более медленному прогрессированию возрастного снижения когнитивных способностей. Женщины с ВО заболевают ХИМ в более позднем возрасте и демонстрируют более медленный прогресс заболевания, это касается также болезни Альцгеймера и развития других деменций [16].

Заслуживает также внимания связь образования с уровнями кортизола, указывающая на более низкие фоновые значения кортизола у лиц с ВО. Вопрос о коннективностях, различающихся у лиц с разным уровнем образованием, и при этом чувствительных к уровню кортизола, свидетельствует о принципиальной взаимосвязи двух главных факторов КР.

Функциональная связность между определенными областями мозга, такими как задняя теменная область (PPr), задняя верхняя височная извилина (pSTG), кортикомоторная область (COr), теменная кора (PTI) и червь мозжечка (HGr-Ver10), играет существенную роль в слуховой обработке, речевых и когнитивных функциях, в целом. Исследования нейровизуализации продемонстрировали, что характеристики этих коннективностей часто различаются у пациентов с различными нарушениями слуховой обработки, такими как вербальная и слуховая нагрузка. Эти коннективности также коррелируют с уровнями кортизола, особенно в ответ на когнитивную нагрузку [17–18].

Согласно анатомической и физиологической организации этих областей мозга, можно предположить, что

коннективность PPr-pSTG, являясь частью слуховой ассоциативной системы, способствует интеграции слуховой информации и пониманию языка [19]. Связь COr-PTI рассматривают как участвующую в синтезе речи и сенсомоторной интеграции, необходимой для речевых функций [20]. Связывающая первичную слуховую кору правого полушария с червем мозжечка коннективность HGr-Ver10 считается основной для слухо-моторной регуляции, что способствует выполнению задач, требующих координации слуховых стимулов и двигательных реакций в норме и при патологии [21]. Таким образом, роль этих связей в создании и организации КР становится более очевидной.

ВЫВОДЫ

Получение ВО женщинами с высокой вероятностью приносит ряд дополнительных преимуществ. Часто это связано с более высоким материальным достатком, осведомленностью о здоровом образе жизни, меньшей приверженностью вредным привычкам и другими факторами. Все они наряду с более низким уровнем кортизола у лиц с ВО способствуют более высокому КР и более продолжительному сохранению здоровья. Это подтверждается и более высокими значениями коннективности у лиц с ВО, которые ассоциированы с более низким уровнем кортизола.

Литература

1. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and findings. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002; 8 (3): 450–58. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1355617702814268>.
2. Schuurmans IK, Hoepel SJW, Cecil CAM, Hillegers MHJ, Ikram MA, Luik AI. The Association of Life Stress with Subsequent Brain and Cognitive Reserve in Middle-Aged Women. *J Alzheimers Dis*. 2023; 93 (1): 97–106. DOI: 10.3233/JAD-220923. PMID: 36938734; PMCID: PMC10200172.
3. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*. 2005; 9 (5): 242–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.005>.
4. Tang X, Varma VR, Miller MI, Carlson MC. Education is associated with sub-regions of the hippocampus and the amygdala vulnerable to neuropathologies of Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*. 2017; 222 (3): 1469–79. DOI: 10.1007/s00429-016-1287-9. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27535407; PMCID: PMC5850930.
5. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*. 2006; 57: 27–53. DOI: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070234. PMID: 16318588.
6. Dowd JB, Simanek AM, Aiello AE. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature. *Int J Epidemiol*. 2009; 38 (5): 1297–309. DOI: 10.1093/ije/dyp277. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19720725; PMCID: PMC2755130.
7. Wingenfeld K, Wolf OT. Stress, memory, and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci*. 2014; 34: 109–20. DOI: 10.1159/000356423. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24777135.
8. Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull*. 2000; 126 (6): 890–909. DOI: 10.1037/0033-2909.126.6.890. PMID: 11107881.
9. Culham JC, Kanwisher NG. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11 (2): 157–63. DOI: 10.1016/s0959-4388(00)00191-4. PMID: 11301234.
10. Танащян М. М., Максимова М. Ю., Домашенко М. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачей назначений. 2015; 2: 1–25.
11. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatric*. 1997; (9 Suppl 1): 173–76.
12. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В., Медведев Р. Б., Лагода О. В., Танащян М. М. Влияние уровня образования на функциональную организацию мозга больных хронической церебральной ишемией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021; 15 (2): 35–41. DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.5
13. Фокин В. Ф., Шабалина А. А., Пономарева Н. В., Медведев Р. Б., Лагода О. В., Танащян М. М. Кортизол, цитокины и вегетативные изменения при когнитивной нагрузке у больных хронической ишемией мозга. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67 (3): 51–57. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.51-57.
14. Cansino S. Brain connectivity changes associated with episodic recollection decline in aging: A review of fMRI studies. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 1012870. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1012870. PMID: 36389073; PMCID: PMC9640923.
15. Seblova D, Berggren R, Lövdén M. Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2020; 58: 101005. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101005. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31881366.
16. Zahodne LB, Stern Y, Manly JJ. Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. *Neuropsychology*. 2015; 29 (4): 649–57. DOI: 10.1037/neu0000141. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25222199; PMCID: PMC4362867.
17. Rivera-Bonet CN, Birm RM, Ladd CO, Meyerand ME, Abercrombie HC. Cortisol effects on brain functional connectivity during emotion processing in women with depression. *J Affect Disord*. 2021; 287: 247–54. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.034. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33799044; PMCID: PMC8128282.
18. Jentsch VL, Merz CJ, Wolf OT. Restoring emotional stability:

- Cortisol effects on the neural network of cognitive emotion regulation. *Behav Brain Res.* 2019; 18 (374): 111880. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.03.049. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30946860.
19. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience.* 2007; 8 (5): 393–402. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn2113>.
 20. Heald SL, Nusbaum HC. Speech perception as an active cognitive process. *Front Syst Neurosci.* 2014; 8: 35. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00035. PMID: 24672438; PMCID: PMC3956139.
 21. Wang Z, Wang Y, Sweeney JA, Gong Q, Lui S, Mosconi MW. Resting-State Brain Network Dysfunctions Associated With Visuomotor Impairments in Autism Spectrum Disorder. *Front Integr Neurosci.* 2019; 13: 17. DOI: 10.3389/fnint.2019.00017. PMID: 31213995; PMCID: PMC6554427.

References

1. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and findings. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2002; 8 (3): 450–58. Available from: <https://doi.org/10.1017/S1355617702814268>.
2. Schuurmans IK, Hoepel SJW, Cecil CAM, Hillegers MHJ, Ikram MA, Luik AI. The Association of Life Stress with Subsequent Brain and Cognitive Reserve in Middle-Aged Women. *J Alzheimers Dis.* 2023; 93 (1): 97–106. DOI: 10.3233/JAD-220923. PMID: 36938734; PMCID: PMC10200172.
3. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences.* 2005; 9 (5): 242–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.03.005>.
4. Tang X, Varma VR, Miller MI, Carlson MC. Education is associated with sub-regions of the hippocampus and the amygdala vulnerable to neuropathologies of Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct.* 2017; 222 (3): 1469–79. DOI: 10.1007/s00429-016-1287-9. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27535407; PMCID: PMC5850930.
5. Phelps EA. Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol.* 2006; 57: 27–53. DOI: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070234. PMID: 16318588.
6. Dowd JB, Simanek AM, Aiello AE. Socio-economic status, cortisol and allostatic load: a review of the literature. *Int J Epidemiol.* 2009; 38 (5): 1297–309. DOI: 10.1093/ije/dyp277. Epub 2009 Aug 31. PMID: 19720725; PMCID: PMC2755130.
7. Wingenfeld K, Wolf OT. Stress, memory, and the hippocampus. *Front Neurol Neurosci.* 2014; 34: 109–20. DOI: 10.1159/000356423. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24777135.
8. Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull.* 2000; 126 (6): 890–909. DOI: 10.1037/0033-2909.126.6.890. PMID: 11107881.
9. Culham JC, Kanwisher NG. Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11 (2): 157–63. DOI: 10.1016/s0959-4388(00)00191-4. PMID: 11301234.
10. Tanashyan MM, Maksimova MYu, Domashenko MA. Discirkuljatornaja jencefalopatija. Putevoditel' vrachebnyh naznachenij. 2015; 2: 1–25.
11. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatric.* 1997; (9 Suppl 1): 173–76.
12. Fokin VF, Ponomareva NV, Kononov RN, Krotenkova MV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Vlijanie urovnja obrazovanija na funkcional'nuju organizaciju mozga bol'nyh hronicheskoj cerebral'noj ishemiej. *Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj neurologii.* 2021; 15 (2): 35–41. DOI: 10.25692/ACEN.2021.2.5.
13. Fokin VF, Shabalina AA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Kortizol, citokiny i vegetativnye izmenenija pri kognitivnoj nagruzke u bol'nyh hronicheskoj ishemiej mozga. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija.* 2023; 67 (3): 51–57. DOI: 10.25557/0031-2991.2023.03.51-57.
14. Cansino S. Brain connectivity changes associated with episodic recollection decline in aging: A review of fMRI studies. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 1012870. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1012870. PMID: 36389073; PMCID: PMC9640923.
15. Seblova D, Berggren R, Lövdén M. Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2020; 58: 101005. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101005. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31881366.
16. Zahodne LB, Stern Y, Manly JJ. Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. *Neuropsychology.* 2015; 29 (4): 649–57. DOI: 10.1037/neu0000141. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25222199; PMCID: PMC4362867.
17. Rivera-Bonet CN, Birn RM, Ladd CO, Meyerand ME, Abercrombie HC. Cortisol effects on brain functional connectivity during emotion processing in women with depression. *J Affect Disord.* 2021; 287: 247–54. DOI: 10.1016/j.jad.2021.03.034. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33799044; PMCID: PMC8128282.
18. Jentsch VL, Merz CJ, Wolf OT. Restoring emotional stability: Cortisol effects on the neural network of cognitive emotion regulation. *Behav Brain Res.* 2019; 18 (374): 111880. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.03.049. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30946860.
19. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience.* 2007; 8 (5): 393–402. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrn2113>.
20. Heald SL, Nusbaum HC. Speech perception as an active cognitive process. *Front Syst Neurosci.* 2014; 8: 35. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00035. PMID: 24672438; PMCID: PMC3956139.
21. Wang Z, Wang Y, Sweeney JA, Gong Q, Lui S, Mosconi MW. Resting-State Brain Network Dysfunctions Associated With Visuomotor Impairments in Autism Spectrum Disorder. *Front Integr Neurosci.* 2019; 13: 17. DOI: 10.3389/fnint.2019.00017. PMID: 31213995; PMCID: PMC6554427.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

А. И. Ванакова^{1,2}✉, Н. В. Долгушина^{1,2}, П. А. Денисов¹, О. Д. Гончарук¹, В. В. Муравьева¹, Т. В. Припутневич¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова, Москва, Россия² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Полипы эндометрия (ПЭ) — наиболее распространенная форма доброкачественной внутриматочной патологии. Одним из возможных этиологических факторов ПЭ является микробный фактор. Изучение микробиоты эндометрия может предоставить новые возможности для совершенствования диагностики и лечения ПЭ. Целью исследования было изучить состав микробиоты полости матки у пациенток с полипами эндометрия. В исследование включены 84 пациентки с полипами эндометрия по данным гистологического исследования. В группу сравнения вошли 44 пациентки без патологии эндометрия. Состав микробиоты эндометрия исследовали методом культуромики с использованием расширенного набора селективных и неселективных питательных сред. Эндометрий получали перед проведением гистерорезектоскопии. У пациенток с ПЭ рост бактериальной микрофлоры в полости матки наблюдался в 2,4 раза чаще по сравнению с пациентками без патологии эндометрия (ОШ — 2,4, 95%-й ДИ — 1,1; 5,5). Состав микробиоты полости матки при наличии ПЭ отличался большим видовым и таксономическим разнообразием, преобладали микроорганизмы родов *Staphylococcus* и *Lactobacillus*. Дальнейшее изучение микроэкологии эндометрия может предоставить новые возможности для дальнейшего совершенствования диагностики и стратегий лечения ПЭ.

Ключевые слова: микробиота полости матки, микробиота цервикального канала, полипы эндометрия

Вклад авторов: Н. В. Долгушина — концепция, дизайн исследования; А. И. Ванакова — сбор материала, написание текста; О. Д. Гончарук, В. В. Муравьева — лабораторная часть исследования; П. А. Денисов — статистический анализ данных, визуализация; В. В. Муравьева, Т. В. Припутневич — редактирование данных.

✉ **Для корреспонденции:** Ангелина Игоревна Ванакова
ул. Трубетцкая, д. 8/2, г. Москва, 119991, Россия; angelinavanakova@gmail.com

Статья получена: 21.01.2025 **Статья принята к печати:** 10.02.2025 **Опубликована онлайн:** 24.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.007

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

FEATURES OF INTRAUTERINE MICROBIOTA IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL POLYPS

Vanakova AI^{1,2}✉, Dolgushina NV^{1,2}, Denisov PA¹, Goncharuk OD¹, Muravieva VV¹, Pripitnevich TV¹¹ Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Endometrial polyps (EPs) represent the most common form of benign intrauterine disorder. Microbial factor is one of the possible etiological factors of EPs. Investigation of endometrial microbiota can provide new opportunities for improvement of the EP diagnosis and treatment. The study is aimed to assess intrauterine microbiota composition in patients with endometrial polyps. A total of 84 patients with endometrial polyps based on histology assessment data were enrolled. The comparison group included 44 patients having no endometrial abnormality. Endometrial microbiota composition was assessed by the culturomics method using the extended set of selective and nonselective growth media. The endometrium sample was obtained before performing hysterorectoscopy. In patients with EP, growth of bacterial microflora in the uterine cavity was observed 2.4 times more often compared to patients having no endometrial abnormality (OR — 2.4, 95% CI — 1.1; 5.5). In cases of EP, intrauterine microbiota composition was characterized by larger species and taxonomic diversity. Microorganisms of the genera *Staphylococcus* and *Lactobacillus* prevailed. Further research focused on endometrial microecology can provide new opportunities for further improvement of the EP diagnosis and treatment strategies.

Keywords: intrauterine microbiota, cervical canal microbiota, endometrial polyps

Author contribution: Dolgushina NV — study concept, design; Vanakova AI — data acquisition, manuscript writing; Goncharuk OD, Muravieva VV — laboratory testing; Denisov PA — statistical analysis, visualization; Muravieva VV, Pripitnevich TV — data editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Angelina I. Vanakova
Trubetskaya, 8/2, Moscow, 119991, Russia; angelinavanakova@gmail.com

Received: 21.01.2025 **Accepted:** 10.02.2025 **Published online:** 24.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.007

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Полипы эндометрия (ПЭ) являются наиболее распространенной формой доброкачественной внутриматочной патологии [1]. Распространенность ПЭ по данным гистероскопии составляет 6–27 в зависимости от наличия жалоб [2]. Частота рецидивов ПЭ после хирургического лечения колеблется от 13 до 43% [3–5]. Возникновение ПЭ может быть связано со многими факторами, такими как дисбаланс экспрессии рецепторов половых гормонов, длительная устойчивая стимуляция высоким уровнем эстрогена, аномальный апоптоз и

пролиферация клеток, мутация генов, воспаление, окислительный стресс клеток эндометрия и т. д. [6].

Одним из возможных факторов развития ПЭ является микробный фактор, как на фоне хронического эндометрита (ХЭ) [7], так и без него [8]. Выводы исследований о составе микробиоты полости матки при ПЭ различны, что в большой степени связано со сложностью сбора материала без контаминации из нижних отделов репродуктивного тракта. Установлено, что по сравнению со здоровыми женщинами изменение состава микробиоты полости матки в основном

обусловлено увеличением частоты выявления вагинальных бактерий (таких, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) [9, 10], которые могут способствовать миграции и пролиферации клеток, что приводит к локальной гиперплазии эндометрия и образованию ПЭ [11].

Полипсы эндометрия играют значимую роль в нарушении репродуктивной функции женщин [12] и их качестве жизни [13]. Высокий риск рецидивирования ПЭ приводит к многократным хирургическим вмешательствам, повышающим риск формирования внутриматочных синехий и бесплодия [14]. В связи с этим исследования по выявлению причин развития и рецидивирования ПЭ и эффективности связанной с этим этиологически направленной терапии и профилактики развития ПЭ имеют высокую актуальность. С этой целью было проведено исследование по изучению состава микробиоты полости матки у пациенток с полипами эндометрия.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование, проведенное в 2022–2024 гг. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России, было включено 84 пациентки с гистологически подтвержденными полипами эндометрия и 44 пациентки группы сравнения без патологии эндометрия. Критерии включения: возраст от 18 лет до наступления менопаузы; информированное добровольное согласие на включение в исследование; наличие гистологически подтвержденного полипа эндометрия для включения в основную группу и отсутствия патологии эндометрия для включения в группу сравнения. Критерии исключения: наличие онкологических заболеваний; эндометриоз/аденомиоз 3–4 стадии; субмукозная миома матки или интрамуральная миома матки с центрипетальным ростом; острые и хронические воспалительные заболевания; инфекционные заболевания; прием антибактериальных и гормональных препаратов за 3 месяца до включения в исследование. В группу сравнения вошли пациентки с подозрением на патологию эндометрия по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, но с отсутствием патологии эндометрия по данным гистологического исследования (стадия пролиферации согласно гистологическому заключению).

Все пациентки перед госпитализацией были обследованы согласно клиническим рекомендациям «Полипсы эндометрия». Так как существует корреляция между фазой менструального цикла и микробным составом эндометрия [15–18], забор материала проводили в 1-й фазе менструального цикла.

Для исследования микробиоты цервикального канала перед гистероскопией проводили забор содержимого цервикального канала стерильным бактериологическим дакронным тампоном в пробирку с транспортной средой Амиес (Sorap, Италия). Для снижения контаминации содержимого полости матки микрофлорой нижних отделов гениталий последовательно проводили обработку различных локусов антисептиком: сначала с шейки матки стерильным тампоном убирали слизь и обрабатывали ее антисептиком для наружного и местного применения, содержащим октенидин 0,1% и феноксиэтанол 2%; после взятия на исследование отделяемого цервикального канала обрабатывали цервикальный канал дважды с помощью бактериологического тампона, смоченного антисептиком, с интервалом в 5 мин. Без предварительного расширения цервикального канала тубус хирургического гистероскопа

проводили трансцервикально за внутренний зев в полость матки. В операционный канал вводили хирургические щипцы, с первой попытки производили забор материала, далее стерильной иглой материал забирали из щипцов, помещали в стерильный одноразовый контейнер и доставляли в лабораторию.

Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали набор универсальных и селективных питательных сред: колумбийский агар, шоколадный агар, маннит-солевой агар (Conda, Испания), среды Эндо и агар Сабуро (ФГУН «ГИЦПМ и Б»; Оболенск, Россия). Лактобациллы культивировали на среде Лактобакагар (ФГУН «ГИЦПМ и Б»; Оболенск, Россия), строгие анаэробы — на прередуцированном агаре Schaedler (Conda, Испания) с необходимыми добавками и Anaerob Basal Agar (Oxoid, Великобритания). Строгие анаэробы выращивали в условиях анаэробного бокса (Whitley DG 250 Anaerobic Workstation, Великобритания) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (80% N₂; 10% CO₂; 10% H₂) в течение 48 ч. Видовую идентификацию проводили с помощью времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) на масс-спектрометре MicroFlex, с программным обеспечением MALDI BioTyper (Bruker Daltonics, Германия), версия 5.0.

Для статистического анализа полученных данных и визуализации применяли программу Originlab Pro 2021 (version 9.8.0.200, OriginLab Corporation, США), а также программу Statistica 10 (США). Для проверки нормальности распределения использовали тест Колмогорова–Смирнова. Нормально распределенные данные представляли как среднее значение ± стандартное отклонение (SD), а для сравнения использовали *t*-критерий Стьюдента. В других случаях использовали медиану с интерквартильным размахом (Me(Q₂₅–Q₇₅)) и тест Манна–Уитни. При оценке качественных данных рассчитывали доли (%). Для сравнения категориальных данных и оценки значимости различий использовали тест χ^2 . Для оценки корреляционной зависимости между переменными рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения бинарных данных определяли ОШ с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Для расчета видового богатства использовали индексы Маргалефа и Менхеника, таксономического разнообразия — индексы Симпсона и Шеннона (табл. 1). Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана возраста пациенток в двух группах составила 37 лет, т. е. половина пациенток были позднего репродуктивного возраста. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил 21,7 кг/м², избыточную массу тела и ожирение имели 19% пациенток. Анализ клинико-анамнестических данных показал, что пациентки двух групп статистически значимо не различались по основным клинико-анамнестическим данным (табл. 2). У пациенток с ПЭ использование внутриматочного контрацептива (ВМК) происходило в 3 раза чаще ($p = 0,25$). У 39% с ПЭ в анамнезе уже были полипэктомии по сравнению с отсутствием данной операции в группе сравнения ($p < 0,001$).

Основными жалобами пациенток с ПЭ были мено-/метроррагии и бесплодие, чаще встречающиеся, чем в группе сравнения (табл. 3). Наличие меноррагии было напрямую связано с размером полипа ($r = 0,22$; $p = 0,04$).

Таблица 1. Формулы индексов видового богатства и разнообразия

Индекс богатства или разнообразия	Формула
Индекс Маргалефа	$d = (s - 1) / \ln N$
Индекс Менхиника	$d_M = (s - 1) / (M)^{1/2}$
Индекс Симпсона	$\sum_{i=1}^S p_i^2$
Индекс Шеннона	$-\sum_{i=1}^S p_i \times \ln p_i$

Примечание: S — видовое богатство (число видов); N — объем выборки (численность сообщества); n_i — число особей *i*-го вида; *s* — число видов, общих для двух сообществ; *a* — число видов в первом сообществе; *b* — число видов во втором сообществе.

Остальные жалобы не имели корреляционной связи с размером, числом или расположением полипа в полости матки. Бесплодие было связано с полипэктомией в анамнезе: у 42 пациенток с бесплодием полипэктомия была проведена у 17 (40,5%) человек, тогда как у пациенток без бесплодия — только у 16 (18,6%) ($p = 0,007$).

Изучение состава микробиоты цервикального канала показало, что рост микрофлоры обнаружен у всех пациенток, включенных в исследование. Всего выявлено 49 видов микроорганизмов: в группе ПЭ — 41 вид, в группе без ПЭ — 28 видов. Видовое и таксономическое разнообразие не различалось значимо в двух группах, хотя было выше в группе с ПЭ: медиана с интерквартильным размахом индекса Маргалефа в группе ПЭ составила 0,39 (0,19–0,39), в группе без ПЭ — 0,22 (0,22–0,45), индекса Менхиника — 0,31 (0,15–0,79) и 0,19 (0,19–0,21),

индекса Симпсона — 0,56 (0,5–0,66) и 0,5 (0,48–0,66), индекса Шеннона 0,95 (0,69–1,58) и 0,69 (0,66–1,39) в группах соответственно. Наиболее часто выявляли микроорганизмы рода *Lactobacillus* (у 82,8% пациенток), на 2-м месте — микроорганизмы рода *Streptococcus* (у 18,7% пациенток) и микроорганизмы рода *Gardnerella* (у 14,8% пациенток) (рис. 1). При сравнении колонизации отдельных микроорганизмов разницы между группами получено не было ($p > 0,05$). Каждая вертикальная линия представляет состав микробиоты одной женщины, каждая ячейка отражает степень обсемененности содержимого цервикального канала микроорганизмами в lg КОЕ/мл.

При изучении состава микробиоты полости матки рост микрофлоры наблюдали у 52 из 128 пациенток — у 40 пациенток группы с ПЭ (47,6%) и у 12 пациенток группы сравнения (27,3%) ($p = 0,026$). ОШ выявления колонизации

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток

Параметр	Группа 1, <i>n</i> = 84	Группа 2, <i>n</i> = 44	Значение <i>p</i>
Возраст, лет *	38,5 (32–42)	35,5 (31,5–40,5)	0,43
ИМТ, кг/м ² *	21,7 (19,5–24,2)	21,8 (19,8–23,7)	0,98
ИМТ _{≥ 25} кг/м ² **	18 (21,4%)	6 (13,6%)	0,28
Курение **	14 (16,7%)	10 (22,7%)	0,28
Длина цикла, дней *	28 (28–30)	28 (27–29)	0,23
Длительность менструации, дней *	5 (5–7)	5 (5–6)	0,13
Число беременностей ***	1 (0–6)	1 (0–6)	0,21
Число родов ***	0 (0–3)	1 (0–3)	0,89
Прием КОК в анамнезе **	26 (31%)	11 (25%)	0,48
ВМК в анамнезе **	6 (7,1%)	1 (2,3%)	0,25
Эндометриоз **	15 (17,8%)	9 (20,4%)	0,72
Аденомиоз**	15 (17,8%)	5 (11,4%)	0,33
Миома матки**	28 (33,3%)	14 (31,8%)	0,86
Полипэктомия в анамнезе**	33 (39,3%)	0	< 0,001

Примечание: * — Me (Q₂₅–Q₇₅); *** — Me (min–max), тест Манна–Уитни; ** — абс (%), χ^2 -тест; КОК — комбинированные оральные контрацептивы; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

Таблица 3. Жалобы пациенток

Параметр	Группа 1, <i>n</i> = 84	Группа 2, <i>n</i> = 44	Значение <i>p</i>
Меноррагии	23 (27,4%)	6 (13,6%)	0,07
Метроррагии	37 (44%)	8 (18,2%)	0,003
Межменструальные кровяные выделения	8 (9,5%)	1 (2,3%)	0,12
Альгоменорея	2 (2,4%)	6 (13,6%)	0,01
Хроническая тазовая боль	16 (19%)	8 (18,2%)	0,9
Бесплодие	31 (36,9%)	11 (25%)	0,17
Выкидыши	17 (20,2%)	6 (13,6%)	0,35

Примечание: абс (%), χ^2 -тест.

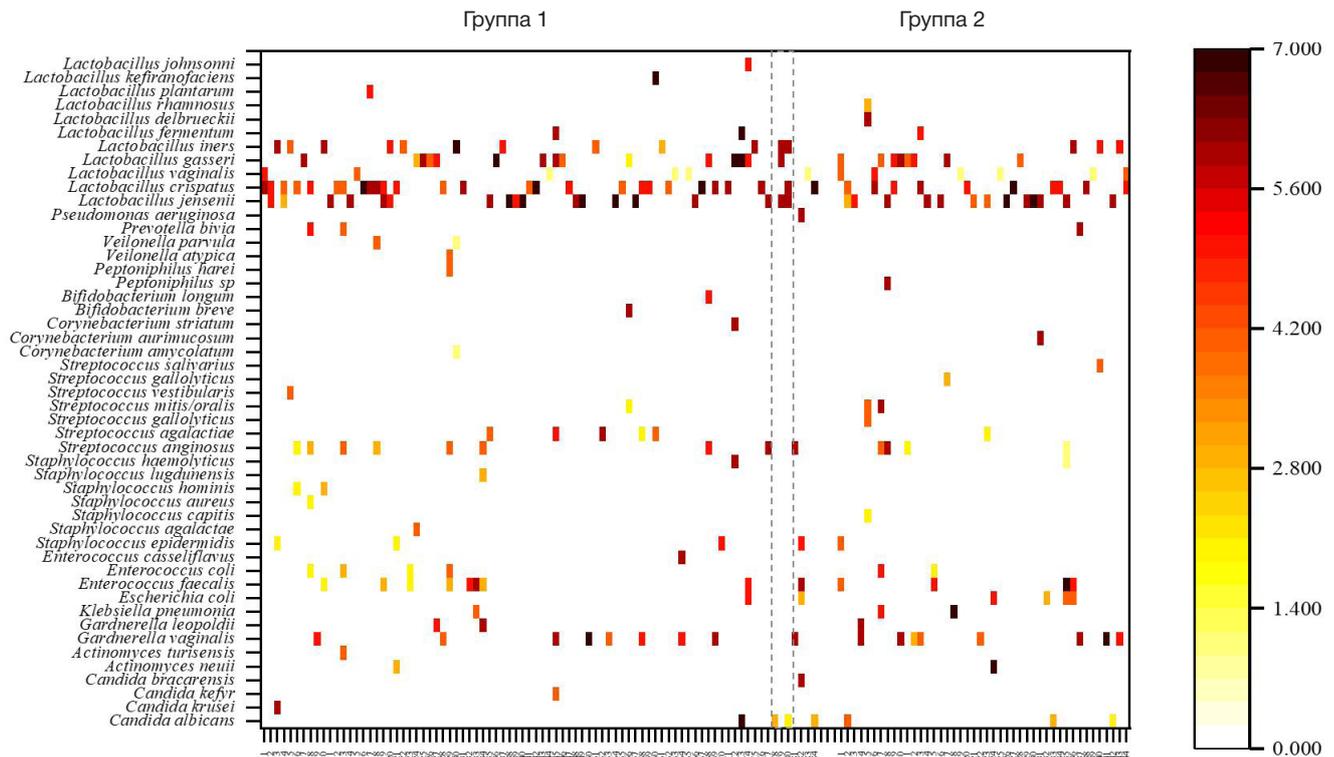


Рис. 1. Микробиота цервикального канала у пациенток с полипами эндометрия (группа 1) и группы сравнения (группа 2) (каждая ячейка отражает степень обсемененности в lg КОЕ/мл)

полости матки микроорганизмами при наличии ПЭ по сравнению с женщинами без патологии эндометрия составил 2,4 (95% ДИ — 1,1; 5,5). Всего выделено 23 вида микроорганизмов, что свидетельствует о более скудном видовом разнообразии микробиоты полости матки по сравнению с цервикальным каналом: 20 видов 9 родов в группе с ПЭ, 10 видов 8 родов в группе без ПЭ.

При сравнении колонизации микроорганизмами цервикального канала и полости матки были выявлены значимые корреляционные связи слабой силы ($r = 0,2-0,4$) для 10 из 53 микроорганизмов (18,8%) у 24 пациенток. Более чем в половине наблюдений не выявлено какого-либо соответствия между микробиотой цервикального канала и полости матки.

Видовое и таксономическое разнообразие микробиоты полости матки не различалось значимо в двух группах, хотя было выше в группе с ПЭ: медиана с интерквартильным размахом индекса Шеннона составила 1,98 (1,98–1,98) и 0,69 (0,67–0,69) в группах соответственно (рис. 2).

Наиболее часто в группе ПЭ выявляли микроорганизмы рода *Staphylococcus* (у 50% пациенток), на 2-м месте — микроорганизмы рода *Lactobacillus* (у 37,5% пациенток).

В группе без ПЭ, наоборот, преобладали микроорганизмы рода *Lactobacillus* (у 41,7% пациенток, на 2-м месте — микроорганизмы рода *Staphylococcus* (у 25% пациенток) (рис. 3).

При сравнении колонизации полости матки отдельными микроорганизмами выявлена разница в виде большей колонизации *Lactobacillus crispatus* и *Staphylococcus hominis*, а также суммарно всех *Staphylococcus spp.* в группе с ПЭ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основными клиническими проявлениями у пациенток с ПЭ, включенными в исследование, были мено-метроррагии и бесплодие, что соответствует известным данным о наиболее распространенных жалобах этой когорты пациенток. По данным литературы, более чем у половины пациенток с ПЭ отмечаются аномальные маточные кровотечения [13]. Второй по распространенности жалобой является бесплодие, в структуре которого доля полипов эндометрия достигает 1/3, а полипэктомия увеличивает вероятность наступления беременности [12].

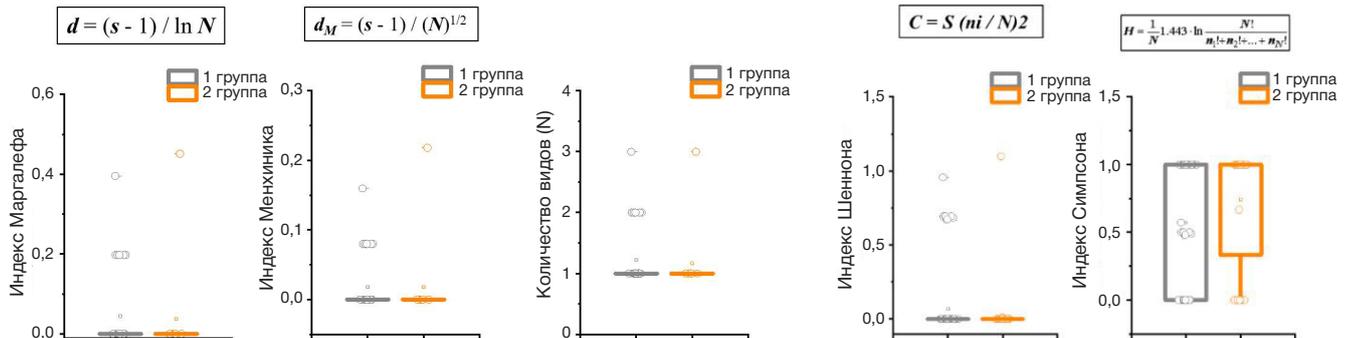


Рис. 2. Индексы видового богатства и таксономического разнообразия в микробиоте полости матки у пациенток исследуемых групп

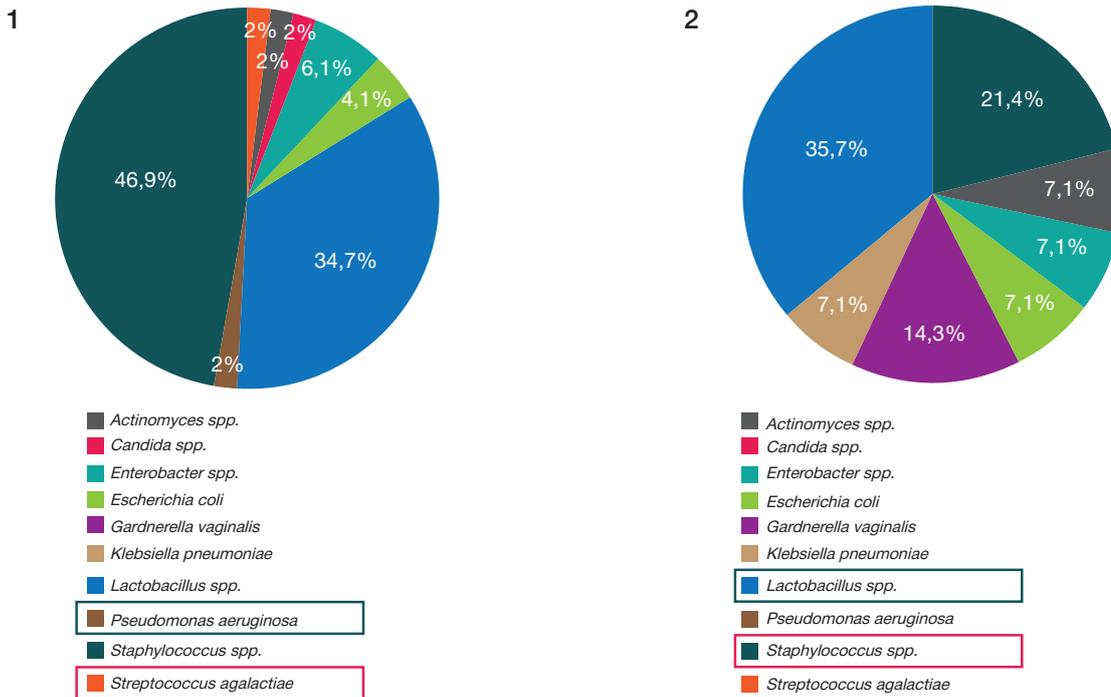


Рис. 3. Видовое разнообразие в микробиоте полости матки у пациенток исследуемых групп: 1 — группа с ПЭ, 2 — группа без ПЭ

Кроме того, обращает на себя внимание высокая доля пациенток с рецидивами ПЭ (39,3% в изучаемой группе).

При изучении микробного состава полости матки колонизация полости матки микроорганизмами выявлена у 40,6% пациенток. В литературе уже накоплено достаточное количество данных, подтверждающих нестерильность полости матки как при патологии, так и в норме [15, 19–26]. В ранее проведенных исследованиях было также показано, что по сравнению с микробиотой влагалища и шейки матки, в микробиоте эндометрия численность бактерий уменьшается примерно на 2–4 порядка, в то время как бактериальное разнообразие увеличивается [9, 27–29]. Согласно нашим данным, численность бактерий действительно была меньше в полости матки, но при этом видовое и таксономическое разнообразие полости матки также было менее выражено. При анализе связи микробиоты полости матки и цервикального канала более чем в половине случаев не выявлено корреляционных зависимостей. Таким образом, в очередной раз подтверждено, что микробиота эндометрия не идентична микробиоте влагалища и цервикального канала и обладает своим собственным, уникальным микробным составом. При сравнении доминирования *Lactobacillus* в полости матки и в цервикальном канале отмечена в 3 раза более низкая относительная численность *Lactobacillus* в эндометрии по сравнению с шейкой матки, что согласуется с данными литературы [30, 31].

В нашем исследовании основной научный интерес представлял сравнительный анализ микробиоты полости матки у пациенток с ПЭ и без патологии эндометрия. В ряде работ уже показана важность микробиоты матки для развития болезней женской репродуктивной системы, в частности гиперплазии эндометрия и аденомиоза [23, 32]. В отношении ПЭ имеются единичные исследования. Так, по сравнению со здоровыми женщинами, у женщин с ПЭ

изменение состава микробиоты полости матки в основном обусловлено увеличением частоты выявления вагинальных бактерий, таких как *Lactobacillus* [9, 10]. Патогенетически *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* могут способствовать миграции и пролиферации клеток, что приводит к локальной гиперплазии эндометрия и образованию ПЭ [11]. Нами было выявлено, что при наличии ПЭ по сравнению с нормой рост микроорганизмов в полости матки наблюдался в 2,4 раза чаще (ОШ — 2,4; 95% ДИ — 1,1; 5,5). Видовое разнообразие было выше у пациенток с ПЭ по сравнению с группой сравнения как в цервикальном канале (24 и 14 видов соответственно), так и в полости матки (10 и 4 вида соответственно). Преобладающими видами в полости матки при ПЭ были микроорганизмы рода *Staphylococcus* (50%), на 2-м месте — микроорганизмы рода *Lactobacillus* (37,5%). В группе без ПЭ, наоборот, преобладали микроорганизмы рода *Lactobacillus* (41,7%), на 2-м месте — микроорганизмы рода *Staphylococcus* (25%).

ВЫВОДЫ

У пациенток с ПЭ рост бактериальной микрофлоры в полости матки наблюдался в 2,4 раза чаще по сравнению с пациентками без патологии эндометрия. Видовой состав полости матки при ПЭ отличался большим таксономическим разнообразием, преобладали микроорганизмы родов *Staphylococcus* и *Lactobacillus*. Так как одной из причин развития и рецидивов ПЭ является хронический эндометрит, назначение антибиотикотерапии при полипэктомии в рутинной клинической практике может снизить частоту рецидивов ПЭ. Таким образом, дальнейшее изучение микробиологии эндометрия может предоставить новые возможности для совершенствования диагностики и стратегий лечения ПЭ.

Литература

- Nijkang NP, et al. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Medicine. SAGE Publications Ltd. 2019; 7.
- Fatemi HM, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. Hum Reprod. 2010; 25 (8): 1959–65.
- Paradisi R, et al. Recurrence of Endometrial Polyps. Gynecol Obstet Invest. 2014; 78 (1): 26–32.
- Al-Hilli MM, et al. Long-Term Outcomes After Intrauterine Morcellation vs Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2013; 20 (2): 215–21.
- Yang J-H, et al. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. PLoS One. 2015; 10 (12): e0144857.
- Indraccolo U, et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013; 34 (1): 5–22.
- Тапильская Н. И., Будиловская О. В., Крысанова А. А., Тolibова Г. Х., Копылова А. А., Цыгурдеева Н. Д., и др. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 72–81.
- Cicinelli E, et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. J Minim Invasive Gynecol. 2019; 26 (7): 1346–50.
- Cicinelli E, et al. Poor Reliability of Vaginal and Endocervical Cultures for Evaluating Microbiology of Endometrial Cavity in Women with Chronic Endometritis. Gynecol Obstet Invest. 2009; 68 (2): 108–15.
- Fang R-L, et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am J Transl Res. 2016; 8 (3): 1581–92.
- Teame T, et al. Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic Lactobacilli, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review. Frontiers in Nutrition. Frontiers Media S.A. 2020; 7.
- Di Spiezio Sardo A, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2016; 22 (4): 479–96.
- Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 40: 89–104.
- Tchente NC, Brichant G, Nisolle M. Asherman's syndrome : management after curettage following a postnatal placental retention and literature review. Rev Med Liege. 2018; 73 (10): 508–12.
- Zhu N, et al. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A. 2022; 13.
- Critchley HOD, et al. Menstruation: science and society. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc. 2020; 223 (5): 624–64.
- Lopes dos Santos Santiago G. et al. Longitudinal qPCR Study of the Dynamics of *L. crispatus*, *L. iners*, *A. vaginae*, (*Sialidase Positive*) *G. vaginalis*, and *P. bivia* in the Vagina. PLoS One. 2012; 7 (9).
- Pelzer ES, et al. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. Antonie van Leeuwenhoek. Int J Gen Mol Microbiol. 2018; 111 (6): 933–43.
- Ansbacher R, Boyson WA, Morris JA. Sterility of the uterine cavity. Am J Obstet Gynecol. 1967; 99 (3): 394–96.
- Mitchell CM, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. Am J Obstet Gynecol Mosby Inc. 2015; 212 (5): 611.e1-611.e9.
- Verstraelen H, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. PeerJ PeerJ Inc. 2016; 2016: 1.
- Giudice LC. Challenging dogma: the endometrium has a microbiome with functional consequences! Am J Obstet Gynecol. 2016; 215 (6): 682–3.
- Chen C, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun Nature Publishing Group. 2017; 8 (1).
- Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigating of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Fertil Steril Elsevier Inc. 2017; 107 (3): 813-20.e1.
- Koedooder R, et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. Hum Reprod Update. 2019; 25 (3): 298–325.
- Кебурия Л. К., Смольникова В. Ю., Припутневич Т. В. М.В.В. Микробиота полости матки и ее влияние на репродуктивные исходы. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 22–7.
- Peterson J, et al. The NIH Human Microbiome Project. Genome Res. 2009; 19 (12): 2317–23.
- Kitaya K, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. Am J Reprod Immunol. 2016; 75 (1): 13–22.
- Liang J, et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. Front Cell Infect Microbiol. 2023; 13.
- Moreno I, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc. 2016; 215 (6): 684–703.
- Franasiak JM, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. J Assist Reprod Genet. 2016; 33 (1): 129–36.
- Margulies SL, et al. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity. Int J Gynecol Obstet. 2022; 158 (1): 194–200.

References

- Nijkang NP, et al. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Medicine. SAGE Publications Ltd. 2019; 7.
- Fatemi HM, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. Hum Reprod. 2010; 25 (8): 1959–65.
- Paradisi R, et al. Recurrence of Endometrial Polyps. Gynecol Obstet Invest. 2014; 78 (1): 26–32.
- Al-Hilli MM, et al. Long-Term Outcomes After Intrauterine Morcellation vs Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2013; 20 (2): 215–21.
- Yang J-H, et al. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. PLoS One. 2015; 10 (12): e0144857.
- Indraccolo U, et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013; 34 (1): 5–22.
- Тапильская Н. И., Будиловская О. В., Крысанова А. А., Тolibова Г. Х., Копылова А. А., Цыгурдеева Н. Д., и др. Микробиота эндометрия женщин с хроническим эндометритом и идиопатическим бесплодием. Акушерство и гинекология. 2020; 4: 72–81. Russian.
- Cicinelli E, et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. J Minim Invasive Gynecol. 2019; 26 (7): 1346–50.
- Cicinelli E, et al. Poor Reliability of Vaginal and Endocervical Cultures for Evaluating Microbiology of Endometrial Cavity in Women with Chronic Endometritis. Gynecol Obstet Invest. 2009; 68 (2): 108–15.
- Fang R-L, et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. Am J Transl Res. 2016; 8 (3): 1581–92.
- Teame T, et al. Paraprobiotics and Postbiotics of Probiotic Lactobacilli, Their Positive Effects on the Host and Action Mechanisms: A Review. Frontiers in Nutrition. Frontiers Media S.A. 2020; 7.

- S.A. 2020; 7.
12. Di Spiezio Sardo A, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (4): 479–96.
 13. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 40: 89–104.
 14. Tchente NC, Brichant G, Nisolle M. Asherman's syndrome : management after curettage following a postnatal placental retention and literature review. *Rev Med Liege*. 2018; 73 (10): 508–12.
 15. Zhu N, et al. "Iron triangle" of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. 2022; 13.
 16. Critchley HOD, et al. Menstruation: science and society. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc. 2020; 223 (5): 624–64.
 17. Lopes dos Santos Santiago G. et al. Longitudinal qPCR Study of the Dynamics of *L. crispatus*, *L. iners*, *A. vaginae*, (*Sialidase Positive*) *G. vaginalis*, and *P. bivia* in the Vagina. *PLoS One*. 2012; 7 (9).
 18. Pelzer ES, et al. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie van Leeuwenhoek*. *Int J Gen Mol Microbiol*. 2018; 111 (6): 933–43.
 19. Ansbacher R, Boyson WA, Morris JA. Sterility of the uterine cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1967; 99 (3): 394–96.
 20. Mitchell CM, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* Mosby Inc. 2015; 212 (5): 611.e1-611.e9.
 21. Verstraelen H, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ PeerJ Inc*. 2016; 2016: 1.
 22. Giudice LC. Challenging dogma: the endometrium has a microbiome with functional consequences! *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215 (6): 682–3.
 23. Chen C, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun Nature Publishing Group*. 2017; 8 (1).
 24. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril Elsevier Inc*. 2017; 107 (3): 813-20.e1.
 25. Koedooder R, et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Hum Reprod Update*. 2019; 25 (3): 298–325.
 26. Keburija LK, Smolnikova VYu, Priputnevich TV. M.V.V. Mikrobiota polosti matki i ee vlijanie na reproduktivnye ishody. *Akusherstvo i ginekologija*. 2019; 2: 22–7. Russian.
 27. Peterson J, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009; 19 (12): 2317–23.
 28. Kitaya K, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 75 (1): 13–22.
 29. Liang J, et al. Analysis of the microbiota composition in the genital tract of infertile patients with chronic endometritis or endometrial polyps. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13.
 30. Moreno I, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc. 2016; 215 (6): 684–703.
 31. Fransiak JM, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33 (1): 129–36.
 32. Margulies SL, et al. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity. *Int J Gynecol Obstet*. 2022; 158 (1): 194–200.

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ВРОЖДЕННЫХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Е. А. Пашкина^{1,2}✉, О. С. Боева¹, В. И. Борисевич^{1,2}, В. С. Аббасова^{1,2}, И. П. Скачков^{1,2}, Я. А. Лазарев¹, В. В. Денисова¹

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Множественная миелома (ММ) — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Это одна из часто встречающихся опухолей лимфоидного происхождения. Известно, что в процессе онкогенеза происходит изменение иммунного баланса в сторону супрессии противоопухолевого иммунного ответа. Одними из ключевых факторов, влияющих на баланс параметров иммунной системы, являются врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells, ILC). Целью исследования было провести оценку особенностей врожденных лимфоидных клеток у пациентов с ММ. Оценку содержания в периферической крови ILC1, ILC2 и ILC3, а также экспрессии HLA-DR на ILC2 проводили методом проточной цитометрии. Обнаружено, что в периферической крови у пациентов ($n = 14$; 7 мужчин и 7 женщин, средний возраст $59,2 \pm 2,08$) с ММ доля ILC2 существенно выше и составляет $63,1 \pm 4,51\%$ среди «хелперных» ILC, тогда как у доноров доля ILC2 $43,2 \pm 6,17\%$ ($p = 0,03$). Выявлено, что у пациентов с ММ снижено относительное количество ILC2, экспрессирующих HLA-DR: доля этих клеток составила всего $2,2 \pm 1,53\%$ по сравнению с $15,6 \pm 5,29\%$ у доноров ($p = 0,003$). Полученные результаты свидетельствуют об изменении иммунного баланса и поляризации иммунного ответа в сторону иммунного ответа 2-го типа (T2), что может способствовать супрессии противоопухолевого иммунного ответа.

Ключевые слова: врожденные лимфоидные клетки, презентация антигена, иммунный баланс, множественная миелома

Финансирование: выполнено при финансовой поддержке от Правительства Новосибирской области, соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023 г.

Вклад авторов: Е. А. Пашкина, В. В. Денисова — планирование и дизайн исследования, В. В. Денисова — подбор группы пациентов для проведения исследования и сбор клинических данных; В. И. Борисевич, В. С. Аббасова, И. П. Скачков и Я. А. Лазарев — сбор данных и проведение исследования; Е. А. Пашкина, О. С. Боева — анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи; Е. А. Пашкина — редактирование текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом НИИФКИ (протокол № 145 от 19 апреля 2024 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Александровна Пашкина
ул. Ядринцевская, д. 14, г. Новосибирск, 630099, Россия; pashkina.e.a@yandex.ru

Статья получена: 02.12.2024 **Статья принята к печати:** 14.02.2025 **Опубликована онлайн:** 25.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.006

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ASSESSMENT OF THE FEATURES OF INNATE LYMPHOID CELLS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Pashkina EA^{1,2}✉, Boeva OS¹, Borisevich VI^{1,2}, Abbasova VS^{1,2}, Skachkov IP^{1,2}, Lazarev YaA¹, Denisova VV¹

¹ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

² Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Multiple myeloma (MM) is a B-cell malignant tumor, the morphological substrate of which are plasma cells that produce monoclonal immunoglobulin. This is one of the most common tumors of lymphoid origin. It is known that during oncogenesis, the immune balance shifts towards suppression of the antitumor immune response. Innate lymphoid cells (ILC) are one of the key factors influencing the said balance. This study aimed to assess the features of ILC in MM patients. The peripheral blood levels of ILC1, ILC2, and ILC3, as well as the expression of HLA-DR on ILC 2, were measured with the help of flow cytometry. We found that MM patients ($n = 14$; 7 male and 7 female, mean age 59.2 ± 2.08) had significantly more ILC2 in the peripheral blood, with the content thereof amounting to $63.1 \pm 4.51\%$ among "helper" ILC, while in donors the proportion of ILC2 was $43.2 \pm 6.17\%$ ($p = 0.03$). MM patients were also found to have a decreased amount of ILC2 that express HLA-DR: the proportion of such cells was only $2.2 \pm 1.53\%$, compared to $15.6 \pm 5.29\%$ in donors ($p = 0.003$). The results of this study point to the shift in the immune balance and polarization of the immune response towards type 2 (T2), which may contribute to the suppression of the antitumor immune response.

Keywords: innate lymphoid cells, antigen presentation, immune balance, multiple myeloma

Funding: financial support from the Government of the Novosibirsk Region, Agreement #ML-1 of October 26, 2023.

Author contribution: Pashkina EA, Denisova VV — study planning and design, Denisova VV — selection of participants, collection of clinical data; Borisevich VI, Abbasova VS, Skachkov IP, Lazarev YaA — data collection and study execution; Pashkina EA, Boeva OS — data analysis and interpretation, manuscript drafting; Pashkina EA — text editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (Minutes #145 of April 19, 2024). All participants signed the voluntary informed consent form.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina A. Pashkina
Yadrintsevskaya, 14, Novosibirsk, 630099, Russia; pashkina.e.a@yandex.ru

Received: 02.12.2024 **Accepted:** 14.02.2025 **Published online:** 25.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.006

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Известно, что существует три основных типа иммунного ответа — T1, T2 и T17 [1], регулируемые с помощью одной из популяций Т-лимфоцитов-хелперов (T helper, Th): Th1, Th2 и Th17 соответственно. Иммунная система находится в состоянии баланса, или иммунного «равновесия», между возможными типами иммунного ответа [2]. Это состояние динамическое, и вклад в него различных типов иммунного ответа меняется со временем в течение жизни человека под действием ряда внешних и внутренних факторов [3–5]. Кроме Th влиять на иммунный баланс способны лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC), способные синтезировать характерные для Th цитокины, причем гораздо быстрее и в большем количестве, а значит либо усиливать, либо подавлять иммунный ответ на самых ранних этапах его реализации [6].

По способности продуцировать цитокины, характерные для T1, T2 и T17 иммунного ответа, «хелперные» ILC делят на ILC1, ILC2 и ILC3 соответственно. Однако в настоящее время считается, что ILC не только являются аналогами Т-хелперных клеток, но и участвуют в качестве связующего звена между сенсорными клетками, отслеживающими любые изменения в окружающей среде, которые не обязательно являются патогенными, и эффекторными клетками, вследствие чего осуществляется поддержка гомеостаза организма и иммунного равновесия [7]. Хотя зависимое от МНС (major histocompatibility complex) перекрестное взаимодействие ILC-Т-клеток было продемонстрировано на нескольких мышинных моделях [8–12], антигенпрезентирующие свойства ILC человека остаются недостаточно изученными. Показано, что ткани опухоли кишечника человека содержат ILC с повышенной экспрессией HLA-DR и у большинства ILC отсутствуют дополнительные сигнальные молекулы для стимуляции Т-клеток. Клетки ILC с фенотипом HLA-DR⁺CD127⁺ совместно с Т-клетками локализуются в непораженной ткани толстой кишки, а также на границе опухоли, что указывает на возможность физического взаимодействия между этими двумя типами клеток. Супрессия Т-клеточного ответа на кишечные комменсальные бактерии, основанная на функционировании ILC, была ранее продемонстрирована в мезентериальных лимфатических узлах у мышей [10, 11]. Следовательно, презентация антигена ILC в комплексе с МНС II класса (MHCII) без коиндукторных сигналов может играть роль в развитии иммуносупрессии при защите опухоли от уничтожения клетками иммунной системы. Тем не менее в случае ILC2 процесс презентации антигена может существенно отличаться. Показано, что в дополнение к продукции Т2-цитокинов ILC2 экспрессируют MHCII в сочетании с коиндукторными молекулами CD80, CD86 и лигандом OX40L. Вследствие этого ILC2 могут действовать как антигенпрезентирующие клетки (АПК), процессируя и представляя антигены Т-клеткам, тем самым индуцируя антиген-специфический ответ CD4⁺-Т-клеток [13, 14].

При развитии онкопатологии нарушение иммунного баланса является одним из ключевых факторов ее возникновения: цитокины T1 иммунного ответа ассоциированы с усилением противоопухолевого иммунного ответа, тогда как Т2-цитокины могут способствовать опухолевому росту и метастазированию [15, 16]. Если для солидной опухоли негемопоэтического происхождения цитокины являются преимущественно средством достижения иммуносупрессии противоопухолевого ответа, то при гемобластазах они могут выступать как факторы роста опухолевых клеток. У пациентов с хроническим

лимфолейкозом, характеризующимся наработкой атипичных зрелых В-лимфоцитов, отмечен сдвиг в сторону Th2, который корректируется при лечении ибрутинибом (ингибитором тирозинкиназы Брутона) [17].

В случае множественной миеломы (ММ) количество CD4⁺-Th1 и CD4⁺-Th17 у пациентов было выше, чем у доноров [18]. Однако несмотря на численное преобладание этой популяции клеток, концентрация Т2-цитокина IL4 (интерлейкина-4) была значительно повышена в сыворотке крови. Поэтому высокая продукция данного цитокина может быть связана прежде всего с секрецией его клетками ILC2.

Цель данного исследования — оценить особенности врожденных лимфоидных клеток у пациентов с ММ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 14 пациентов ММ и 13 условно здоровых доноров. Обе исследуемые группы были сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам. Исследование проводили с мая по ноябрь 2024 г. Критерии включения лиц в исследование: пациенты с ММ обоего пола в возрасте 18–65 лет; II и III клиническая стадия заболевания по классификации Durie–Salmon; на момент включения у пациентов достигнута полная ремиссия (ПР) или очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР); наличие письменного информированного согласия. Критерии включения лиц в контрольную группу: здоровые доноры обоего пола 18–65 лет; отсутствие аутоиммунных, онкологических и хронических рецидивирующих вирусных инфекций.

Критерии для исключения лиц обеих групп из исследования: несоответствие критериям включения; выраженная декомпенсированная сердечно-сосудистая, дыхательная, печеночная недостаточность; наличие острого инфекционного заболевания; беременность; психические нарушения; отказ пациента либо донора от участия в исследовании.

Материалом для исследования служили мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК). Выделение МНК ПК проводили из периферической крови (30–50 мл) пациентов с ММ и здоровых доноров с помощью стандартного метода центрифугирования в градиенте плотности фикокол-урографина.

Для оценки иммунофенотипа ILC выделенные МНК ПК окрашивали моноклональными антителами, конъюгированными с флюорохромами: анти-Lineage (CD2/3/14/16/19/20/56/235a), антиCD11c и анти-FcεR1 alpha-FITC, анти-CD294-PE, анти-CD127-PerCP/Cy5.5, анти-CD117-APC, HLA-DR-PE/Cy7. Общее количество ILC клеток определяли как Lin[−]CD127⁺, поскольку данные клетки не несут на себе линейных маркеров, но имеют на своей поверхности альфа-цепь рецептора к IL7. Для оценки соотношения различных субпопуляций ILC выявляли количество клеток CD294⁺ILC (ILC2), CD117[−]CD294[−]ILC определяли как ILC1, а CD117⁺CD294[−]ILC идентифицированы как ILC3. Фенотип клеток анализировали на проточном цитофлуориметре LongCyte (Challenbio, Китай).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью GraphPadPrizm 9.0.0 (GraphPad Software, Inc., США). Для сравнения показателей в исследуемых группах использовали критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

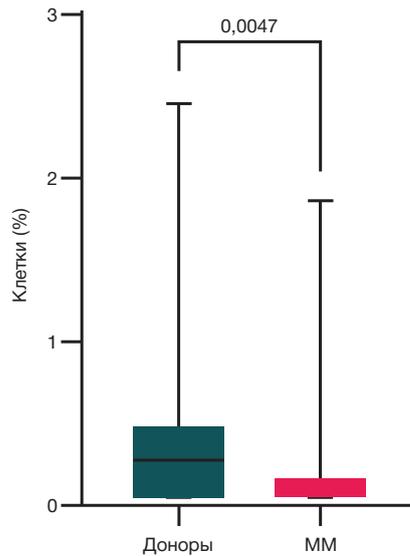


Рис. 1. Относительное количество ILC от общего числа МНК ПК у пациентов с ММ и условно здоровых лиц

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показано, что у пациентов с ММ снижено относительное количество ILC в периферической крови по сравнению с группой условно здоровых лиц (рис. 1). Доля «хелперных» ILC составила у пациентов с ММ 0,05% [0,03; 0,16] от МНК ПК, в то время как у доноров доля этих клеток была в четыре раза меньше и составила 0,24% [0,06; 0,48]. Следует отметить, что снижение общей численности ILC связано с нарушением субпопуляционного состава этих клеток. Обнаружено, что у пациентов относительное количество ILC2 среди МНК ПК у условно здоровых лиц и у пациентов с ММ составило 0,06% [0,02; 0,17] и 0,04% [0,02; 0,09] соответственно и не имело статистически значимых различий (рис. 2). У здоровых доноров в периферической крови преобладали ILC1, их доля составила 0,07% [0,02; 0,19], а содержание ILC3 — 0,008% [0,003; 0,018], тогда как у пациентов относительное количество ILC1 (рис. 3) и ILC3 (рис. 4) — 0,02% [0,01; 0,04] и 0,001% [0; 0,004] соответственно и достоверно снижалось по сравнению с донорами.

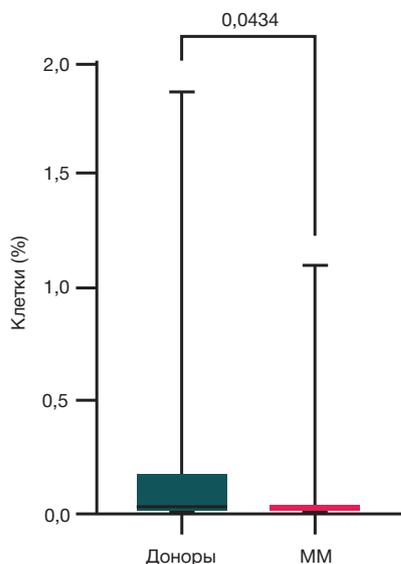


Рис. 3. Относительное количество ILC1 от общего числа МНК ПК у пациентов с ММ и условно здоровых лиц

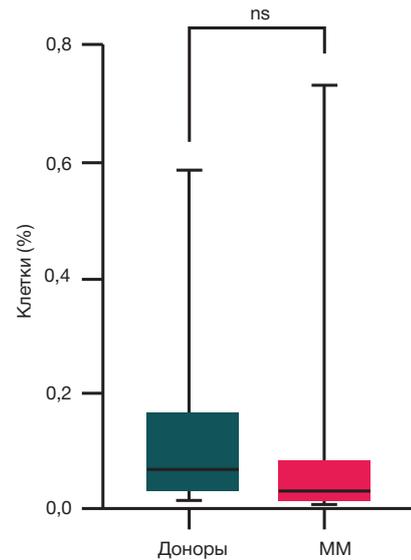


Рис. 2. Относительное количество ILC2 от общего числа МНК ПК у пациентов с ММ и условно здоровых лиц

Закономерно, что подобные изменения вели к изменению баланса различных популяций ILC. При оценке доли ILC2 среди общей популяции ILC у пациентов с ММ отмечено увеличение процентного содержания ILC2 среди ILC по сравнению с донорами (рис. 5).

Проведена также оценка экспрессии молекул HLA-DR на поверхности ILC2, одного из антигенов МНС II класса, необходимых для осуществления презентации антигена. Показано, что у пациентов с ММ относительное количество ILC2, экспрессирующих на своей мембране антиген HLA-DR, было значительно ниже, чем у доноров (рис. 6). Следовательно, несмотря на повышенное относительное количество ILC2 у пациентов с ММ, способность к презентации антигена при этом заболевании клетками снижена, что может приводить к ослаблению противоопухолевого иммунного ответа и снижению активации Т-лимфоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно литературным данным, функционирование ILC при гемобластозах, продемонстрированное на примерах острого

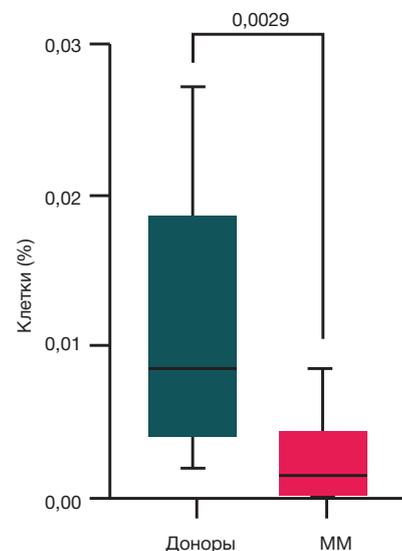


Рис. 4. Относительное количество ILC3 от общего числа МНК ПК у пациентов с ММ и условно здоровых лиц

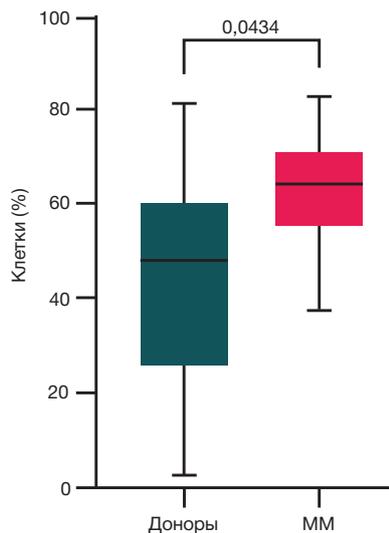


Рис. 5. Относительное количество ILC2 от общего числа ILC у пациентов с MM и условно здоровых лиц

миелоидного лейкоза и хронического лимфолейкоза, может быть связано с несколькими особенностями [19]. Во-первых, при этих заболеваниях наблюдаются снижение количества и ослабление функциональной активности ILC, что приводит к снижению концентрации цитокинов в микроокружении опухоли и, как следствие, к супрессии иммунного ответа. Во-вторых, активация ILC2 и поляризация иммунного ответа в сторону T2 могут приводить к усилению активности супрессорных клеток. В-третьих, вне опухоли в нормальных тканях ILC осуществляют поддержание гомеостаза и участвуют в репарации тканей, в том числе и при развитии реакции «трансплантат против хозяина», являющейся распространенным осложнением после аллогенной трансплантации стволовых клеток.

В ходе данного исследования нами обнаружено, что у пациентов с MM, несмотря на снижение относительного количества «хелперных» ILC среди МНК ПК, число субпопуляции ILC2 сохранялось на уровне, аналогичном таковому у здоровых лиц. Следовательно, подобные изменения могли быть причиной дисбаланса различных субпопуляций ILC, увеличения доли ILC2 среди всех ILC и усиления направленности иммунного ответа в сторону T2, а также снижения количества ILC1, способствующих T1-типу иммунного ответа, наиболее эффективного против клеток опухоли. Известно, что поляризация иммунного ответа в сторону T2 и ослабление иммунного ответа T1 способствуют инактивации противоопухолевого иммунитета, усилению опухолевого роста и часто наблюдаются при злокачественных новообразованиях.

Следует также отметить, что полученные нами результаты сопоставимы с опубликованными данными о росте уровня T2-цитокинов при MM [18]. Кроме того, уровень ILC2 в периферической крови повышен при моноклональной гаммапатии неясного генеза (МГНГ) — состоянии, предшествующем развитию MM [20]. Известно, что в костном мозге при МГНГ, напротив, увеличивалась доля ILC1, но при этом функциональная активность ILC1 и ILC2, определяемая по внутриклеточному содержанию

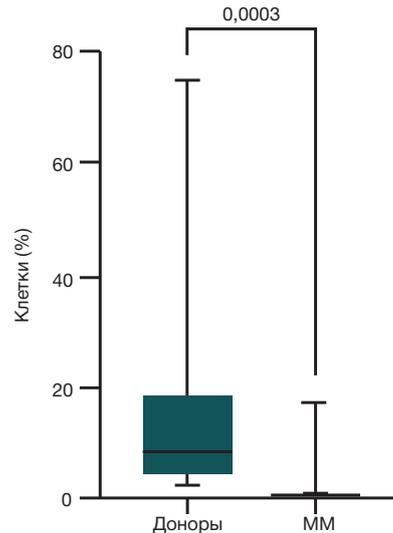


Рис. 6. Относительное количество HLA-DR+ILC2 от общего числа ILC2 у пациентов с MM и условно здоровых лиц

цитокинов, была снижена. В нашем исследовании при MM также наблюдалось уменьшение доли клеток среди ILC2, способных к презентации антигена. Другими же авторами продемонстрировано снижение доли ILC2 среди Lin-CD127⁺-клеток периферической крови [21], что, возможно, связано с различиями между группами пациентов, поскольку в указанное исследование были включены пациенты с недавно установленным диагнозом до начала терапии. При этом было отмечено изменение функциональных свойств ILC2 в периферической крови у пациентов с МГНГ и MM по сравнению с ILC2 у условно здоровых лиц, вследствие чего ILC2 у пациентов приобретали цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам. Возможно, подобные изменения связаны с дифференциацией ILC2 пациентов с MM в ILC1-подобные клетки [23], противоопухолевая активность которых, с одной стороны, может возрастать вследствие поляризации иммунного ответа в сторону T1 и приобретения цитотоксической активности, но, с другой стороны, может нарушаться при гемобластозах, в частности, остром миелобластном лейкозе.

Выводы

Таким образом, у пациентов с MM наблюдается изменение субпопуляционного состава ILC с увеличением доли ILC2 среди ILC, что способствует поляризации в сторону T2-типа иммунного ответа. Показано, что при этом на поверхности клеточной мембраны ILC2 отмечено ослабление экспрессии HLA-DR, что приводит к снижению способности активировать иммунный ответ. Следовательно, дальнейший интерес представляет изучение механизмов и особенностей поляризации иммунного ответа, в том числе проведение комплексной оценки продукции T1/T2/T17 цитокинов различными популяциями регуляторных клеток при MM и других видах гемобластозов. Кроме того, актуальным остается поиск потенциальных мишеней для проведения таргетной терапии у пациентов с MM.

Литература

- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (3): 626–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Eberl G. Immunity by equilibrium. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (8): 524–32. DOI: 10.1038/nri.2016.75.
- Uciechowski P, Kahmann L, Plümäkers B, Malavolta M, Mocchegiani E, Dedoussis G, et al. TH1 and TH2 cell polarization increases with aging and is modulated by zinc supplementation. *Exp Gerontol.* 2008; 43 (5): 493–8. DOI: 10.1016/j.exger.2007.11.006.
- Zhou Y, Yu K. Th1, Th2, and Th17 cells and their corresponding cytokines are associated with anxiety, depression, and cognitive impairment in elderly gastric cancer patients. *Front Surg.* 2022; 9: 996680. DOI: 10.3389/fsurg.2022.996680.
- Alanazi H, Zhang Y, Fatunbi J, Lu T, Kwak-Kim J. The impact of reproductive hormones on T cell immunity; normal and assisted reproductive cycles. *Journal of Reproductive Immunology.* 2024; 165: 104295. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104295.
- Fol M, Karpik W, Zablotni A, Kulesza J, Kulesza E, Godkovicz M, Druszczynska M. Innate Lymphoid Cells and Their Role in the Immune Response to Infections. *Cells.* 2024; 13 (4): 335. <https://doi.org/10.3390/cells13040335>.
- Xiong L, Nutt SL, Seillet C. Innate lymphoid cells: More than just immune cells. *Front Immunol.* 2022; 13: 1033904. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033904.
- Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity.* 2014; 41: 283–95. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.016.
- von Burg N, Chappaz S, Baerenwaldt A, Horvath E, Bose Dasgupta S, Ashok D, et al. Activated group 3 innate lymphoid cells promote T-cell-mediated immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 12835–40. DOI: 10.1073/pnas.1406908111.
- Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4(+) T cells. *Science.* 2015; 348: 1031–5. DOI: 10.1126/science.aaa4812.
- Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CG, Grunberg S, Sinha R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature.* 2013; 498: 113–7. DOI: 10.1038/nature12240.
- Lehmann FM, von Burg N, Ivanek R, Teufel C, Horvath E, Peter A, Turchinovich G, Staehli D, Eichlisberger T, Gomez de Agüero M, Coto-Llerena M, Prchal-Murphy M, Sexl V, Bentires-Aij M, Mueller C, Finke D. Microbiota-induced tissue signals regulate ILC3-mediated antigen presentation. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1794. DOI: 10.1038/s41467-020-15612-2.
- Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, Kerscher B, Knolle MD, Jolin HE, et al. Tissue-restricted adaptive type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule OX40L on group 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2018; 48: 1195–1207.e6 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.003
- Frech M, Omata Y, Schmalz A, Wirtz S, Taher L, Schett G, et al. Btl2a2 Regulates ILC2-T Cell Cross Talk in Type 2 Immune Responses. *Front Immunol.* 2022; 13: 757436. DOI: 10.3389/fimmu.2022.757436.
- Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 3260. DOI: 10.1038/s41598-019-40078-8.
- Chraa D, Naim A, Olive D, Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes. *J Leukoc Biol.* 2019; 105 (2): 243–55. DOI: 10.1002/JLB.MR0318-097R.
- Puzzolo MC, Del Giudice I, Peragine N, Mariglia P, De Propriis MS, Cappelli LV, et al. TH2/TH1 Shift Under Ibrutinib Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol.* 2021; 11: 637186. DOI: 10.3389/fonc.2021.637186.
- Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators Inflamm.* 2017; 1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517.
- Blom B, van Hoeven V, Hazenberg MD. ILCs in hematologic malignancies: Tumor cell killers and tissue healers. *Semin Immunol.* 2019; 41: 101279. DOI: 10.1016/j.smim.2019.06.002.
- Kini Bailur J, Mehta S, Zhang L, Neparidze N, Parker T, Bar N, et al. Changes in bone marrow innate lymphoid cell subsets in monoclonal gammopathy: target for IMiD therapy. *Blood Adv.* 2017; 1 (25): 2343–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.
- Drommi F, Calabrò A, Pezzino G, Vento G, Freni J, Costa G, et al. Multiple Myeloma Cells Shift the Fate of Cytolytic ILC2s Towards TIGIT-Mediated Cell Death. *Cancers.* 2025; 17 (2): 263. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers17020263>.
- Corral D, Charton A, Krauss MZ, Blanquart E, LeVillain F, Lefrançois E, et al. ILC precursors differentiate into metabolically distinct ILC1-like cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *Cell Rep.* 2022; 39 (3): 110715. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110715.
- Salomé B, Gomez-Cadena A, Loyon R, Suffiotti M, Salvestrini V, Wyss T, et al. CD56 as a marker of an ILC1-like population with NK cell properties that is functionally impaired in AML. *Blood Adv.* 2019; 3 (22): 3674–87. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030478.

References

- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (3): 626–35. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Eberl G. Immunity by equilibrium. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (8): 524–32. DOI: 10.1038/nri.2016.75.
- Uciechowski P, Kahmann L, Plümäkers B, Malavolta M, Mocchegiani E, Dedoussis G, et al. TH1 and TH2 cell polarization increases with aging and is modulated by zinc supplementation. *Exp Gerontol.* 2008; 43 (5): 493–8. DOI: 10.1016/j.exger.2007.11.006.
- Zhou Y, Yu K. Th1, Th2, and Th17 cells and their corresponding cytokines are associated with anxiety, depression, and cognitive impairment in elderly gastric cancer patients. *Front Surg.* 2022; 9: 996680. DOI: 10.3389/fsurg.2022.996680.
- Alanazi H, Zhang Y, Fatunbi J, Lu T, Kwak-Kim J. The impact of reproductive hormones on T cell immunity; normal and assisted reproductive cycles. *Journal of Reproductive Immunology.* 2024; 165: 104295. DOI: 10.1016/j.jri.2024.104295.
- Fol M, Karpik W, Zablotni A, Kulesza J, Kulesza E, Godkovicz M, Druszczynska M. Innate Lymphoid Cells and Their Role in the Immune Response to Infections. *Cells.* 2024; 13 (4): 335. <https://doi.org/10.3390/cells13040335>.
- Xiong L, Nutt SL, Seillet C. Innate lymphoid cells: More than just immune cells. *Front Immunol.* 2022; 13: 1033904. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033904.
- Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity.* 2014; 41: 283–95. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.016.
- von Burg N, Chappaz S, Baerenwaldt A, Horvath E, Bose Dasgupta S, Ashok D, et al. Activated group 3 innate lymphoid cells promote T-cell-mediated immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111: 12835–40. DOI: 10.1073/pnas.1406908111.
- Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, Kelsen JR, McConnell FM, Dubrot J, et al. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4(+) T cells. *Science.* 2015; 348: 1031–5. DOI: 10.1126/science.aaa4812.
- Hepworth MR, Monticelli LA, Fung TC, Ziegler CG, Grunberg S, Sinha R, et al. Innate lymphoid cells regulate CD4+ T-cell responses to intestinal commensal bacteria. *Nature.* 2013; 498: 113–7. DOI: 10.1038/nature12240.
- Lehmann FM, von Burg N, Ivanek R, Teufel C, Horvath E, Peter A, Turchinovich G, Staehli D, Eichlisberger T, Gomez de Agüero M, Coto-Llerena M, Prchal-Murphy M, Sexl V, Bentires-Aij M, Mueller C, Finke D. Microbiota-induced tissue signals regulate ILC3-mediated antigen presentation. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1794. DOI: 10.1038/s41467-020-15612-2.

- Finke D. Microbiota-induced tissue signals regulate ILC3-mediated antigen presentation. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1794. DOI: 10.1038/s41467-020-15612-2.
13. Halim TYF, Rana BMJ, Walker JA, Kerscher B, Knolle MD, Jolin HE, et al. Tissue-restricted adaptive type 2 immunity is orchestrated by expression of the costimulatory molecule OX40L on group 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2018; 48: 1195–1207.e6 DOI: 10.1016/j.immuni.2018.05.003
 14. Frech M, Omata Y, Schmalz A, Wirtz S, Taher L, Schett G, et al. Btl2a2 Regulates ILC2-T Cell Cross Talk in Type 2 Immune Responses. *Front Immunol.* 2022; 13: 757436. DOI: 10.3389/fimmu.2022.757436.
 15. Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 3260. DOI: 10.1038/s41598-019-40078-8.
 16. Chraa D, Naim A, Olive D, Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes. *J Leukoc Biol.* 2019; 105 (2): 243–55. DOI: 10.1002/JLB.MR0318-097R.
 17. Puzzolo MC, Del Giudice I, Peragine N, Mariglia P, De Propris MS, Cappelli LV, et al. TH2/TH1 Shift Under Ibrutinib Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Front Oncol.* 2021; 11: 637186. DOI: 10.3389/fonc.2021.637186.
 18. Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators Inflamm.* 2017: 1852517. DOI: 10.1155/2017/1852517.
 19. Blom B, van Hoeven V, Hazenberg MD. ILCs in hematologic malignancies: Tumor cell killers and tissue healers. *Semin Immunol.* 2019; 41: 101279. DOI: 10.1016/j.smim.2019.06.002.
 20. Kini Bailur J, Mehta S, Zhang L, Neparidze N, Parker T, Bar N, et al. Changes in bone marrow innate lymphoid cell subsets in monoclonal gammopathy: target for IMiD therapy. *Blood Adv.* 2017; 1 (25): 2343–7. DOI: 10.1182/bloodadvances.
 21. Drommi F, Calabrà A, Pezzino G, Vento G, Freni J, Costa G, et al. Multiple Myeloma Cells Shift the Fate of Cytolytic ILC2s Towards TIGIT-Mediated Cell Death. *Cancers.* 2025; 17 (2): 263. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers17020263>.
 22. Corral D, Charton A, Krauss MZ, Blanquart E, Levillain F, Lefrançois E, et al. ILC precursors differentiate into metabolically distinct ILC1-like cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *Cell Rep.* 2022; 39 (3): 110715. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110715.
 23. Salomé B, Gomez-Cadena A, Loyon R, Suffiotti M, Salvestrini V, Wyss T, et al. CD56 as a marker of an ILC1-like population with NK cell properties that is functionally impaired in AML. *Blood Adv.* 2019; 3 (22): 3674–87. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018030478.

МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19 СРЕДИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В МОСКВЕ

Е. А. Котова, Е. В. Сумарокова [✉], Е. М. Белиловский, Е. С. Мончаковская

Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Пандемия COVID-19 вызвала необходимость принятия своевременных управленческих решений при оказании медицинской помощи больным туберкулезом (ТБ). Целью работы было создание системы мониторинга ТБ, сочетанного с COVID-19, и проведение оценки распространения COVID-19 среди больных ТБ и эффективности проводимых мероприятий. Разработан регистр больных ТБ, сочетанным с COVID-19, на основе Системы управления базами медицинских данных «Барклай-СВ». С его помощью проводили сравнительный анализ информации о 1837 больных активными формами ТБ с подтвержденной COVID-19 по двум периодам пандемии: 2020–2021 гг. и 2022–2023 гг. и в сравнении с данными обо всех впервые выявленных больных и рецидивах ТБ, зарегистрированных в г. Москве в 2020–2023 гг.: 7812 и 1243 человека соответственно из регистров систем эпидемиологического мониторинга ТБ, исключая выявленных посмертно. Социально-демографическая структура больных сочетанной инфекцией ТБ/COVID-19, выявленных в 2020–2023 гг., не менялась, соответствовала этому параметру у больных ТБ. Во втором анализируемом периоде случаи легкого течения COVID-19 регистрировали чаще (60,9% против 41,6%; $p < 0,01$), доля случаев среднетяжелого течения COVID-19 снизилась с 48,2% до 20,6% ($p < 0,01$), тяжелого течения — с 6,4% до 4,9% ($p = 0,19$). Доля лиц с ковидным поражением легких без дыхательной недостаточности в 2022–2023 гг. уменьшилась с 45,1% до 17,6%, при росте случаев ковидного поражения верхних дыхательных путей с 47,1% до 64,5% ($p < 0,05$). Наличие ВИЧ-инфекции, ИБС и гипертонической болезни, болезней почек и мочеполовой системы в 1,5–2 раза увеличивало шанс проявления COVID-19 у больных ТБ, а диссеминированный ТБ легких, казеозная пневмония, наличие деструкции легочной ткани и бактериовыделения — в 1,4–1,6 раза. Регистр позволил осуществлять контроль маршрутизации пациентов ТБ/COVID-19, а также результаты лечения: доля излеченных в совокупности достигла 90,1%.

Ключевые слова: мониторинг, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, туберкулез, сочетанная инфекция туберкулез/COVID-19, система эпидемиологического мониторинга туберкулеза

Вклад авторов: Е. А. Котова, Е. М. Белиловский — разработка метода, обзор литературы, написание статьи, редактирование; Е. В. Сумарокова — сбор и обработка материала, разработка метода, обзор литературы, написание статьи, редактирование; Е. С. Мончаковская — статистическая обработка материала.

Соблюдение этических стандартов: ретроспективную обработку данных регистра вели без использования персональной информации

✉ **Для корреспонденции:** Елена Викторовна Сумарокова
ул. Стромьнка, д. 10, г. Москва, 107014, Россия; sumarokovaEV1@zdrav.mos.ru

Статья получена: 11.12.2024 **Статья принята к печати:** 15.01.2025 **Опубликована онлайн:** 11.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.003

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MONITORING THE SPREAD OF COVID-19 ACROSS TUBERCULOSIS PATIENTS IN MOSCOW

Kotova EA, Sumarokova EV [✉], Belilovsky EM, Monchakovskaya ES

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow, Russia

The COVID-19 pandemic necessitated making timely managerial decisions when providing medical care to patients with tuberculosis (TB). The study aimed to develop a system for monitoring of TB combined with COVID-19 and estimate the prevalence of COVID-19 among TB patients, along with the efficacy of the measures applied. A registry of TB/COVID-19 patients was developed based on the Barclay-SV Medical Database Management System. It was used to perform comparative analysis of the information about 1837 patients with active TB forms and confirmed COVID-19 for two periods of the pandemic, 2020–2021 and 2022–2023, and against the data on all new TB cases and TB relapses registered in Moscow in 2020–2023: 7812 and 1243 individuals respectively, from the TB surveillance registries, excluding those identified posthumously. The socio-demographic structure of patients with TB/COVID-19 co-infection identified in 2020–2023 did not change and corresponded to that of TB patients. In the second period analyzed, mild COVID-19 cases were registered more often (60.9% vs. 41.6%; $p < 0.01$), the share of moderate COVID-19 cases decreased from 48.2% to 20.6% ($p < 0.01$), and the share of severe cases decreased from 6.4% to 4.9% ($p = 0.19$). In 2022–2023, the share of individuals with COVID lung damage decreased from 45.1% to 17.6%, while the number of cases of COVID upper respiratory tract lesion increased from 47.1% to 64.5% ($p < 0.05$). The fact of having HIV infection, CAD and hypertension, kidney and genitourinary diseases increased the chance of developing COVID-19 by TB patients 1.5–2-fold, and disseminated pulmonary tuberculosis, caseous pneumonia, lung tissue destruction and bacterial excretion increased it 1.4–1.6-fold. The registry made it possible to control routing of TB/COVID-19 patients, as well as treatment outcomes: the total share of individuals cured reached 90.1%.

Keywords: monitoring, novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, tuberculosis, tuberculosis/COVID-19 co-infection, tuberculosis epidemiological monitoring system

Author contribution: Kotova EA, Belilovsky EM — developing the method, literature review, manuscript writing, editing; Sumarokova EV — data acquisition and analysis, developing the method, literature review, manuscript writing, editing; Monchakovskaya ES — statistical data processing.

Compliance with ethical standards: retrospective processing of the registry data did not involve personal information

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena V. Sumarokova
Stromynka, 10, Moscow, 107014, Russia; sumarokovaEV1@zdrav.mos.ru

Received: 11.12.2024 **Accepted:** 15.01.2025 **Published online:** 11.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.003

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 стала примером возникновения серьезного «вызова» системе здравоохранения, имеющего при этом достаточно ограниченное время воздействия. Всемирная организация здравоохранения объявила 11 марта 2020 г. о начале пандемии заболевания, которому было присвоено название COVID-19, а 5 мая 2023 г. — об ее окончании [1–3]. Значительные масштабы влияния новой инфекции на систему охраны здоровья населения, организацию медицинской помощи и экономику требуют не только оперативного реагирования путем временной перестройки методов работы с населением и пациентами, но и организации временной системы контроля и мониторинга эффективности проводимых мероприятий с постоянной оценкой проявления эпидемического процесса с целью использования данных для разработки временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению заболевания, своевременного внесения в них изменений, а также прогнозирования развития эпидемиологической ситуации.

Москва стала одним из первых городов Российской Федерации, который столкнулся с COVID-19. 2 марта 2020 г. в столице был зафиксирован первый случай заболевания, а уже 5 марта был введен режим повышенной готовности [4, 5]. Главной задачей было не допустить взрывной нагрузки на систему здравоохранения Москвы и избежать сценария, когда госпитали переполнены, а медицинские работники не успевают оказывать помощь больным.

В апреле 2020 г. создан Клинический комитет, в состав которого вошли главные внештатные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы и главные врачи городских стационаров, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19. Перед специалистами поставлена цель: в короткие сроки разработать клинические протоколы диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях города Москвы [6]. В Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы (далее — МНПЦ БТ, или Центр) был сформирован Протокол лечения больных туберкулезом, сочетанным с новой коронавирусной инфекцией.

В МНПЦ БТ, в состав которого входят две многопрофильных клиники (Клиника № 1, Клиника № 2) и 9 филиалов по административным округам города Москвы, для пациентов с COVID-19 были перепрофилированы койки. Для лечения больных сочетанной инфекцией (туберкулез и COVID-19) в условиях стационара — койки в Клинике № 2. Для лечения больных туберкулезом с легкой формой новой коронавирусной инфекции, а также для наблюдения больных туберкулезом из контакта с пациентами с COVID-19 и реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции — койки в двух филиалах центра в Юго-Восточном и Северо-Западном округах Москвы были задействованы в разные временные периоды [7–9].

В условиях развития пандемии новой коронавирусной инфекции возникла потребность в разработке и реализации в короткие сроки системы мониторинга мероприятий по выявлению и лечению COVID-19 у больных туберкулезом, которая могла обеспечить оперативный анализ эпидемиологической ситуации по сочетанной инфекции туберкулез/COVID-19 и контроль маршрутизации пациентов [10].

В настоящее время в городе действует одна из наиболее развитых в стране систем эпидемиологического

мониторинга туберкулеза (СЭМТ), с помощью которой в течение почти 25 лет осуществляется сбор, обработка и анализ полицейских данных по выявлению, лечению и диспансерному слежению за больными туберкулезом на основе научно-обоснованных информационных структур, достаточно многогранных и стабильных на протяжении длительного времени [11].

СЭМТ в Москве основана на гибкой системе управления медицинскими базами данных (СУБМД) «Барклай-СВ», которая позволяет в течение ограниченного времени разрабатывать и модифицировать по мере необходимости информационные структуры регистров с организацией ввода, обработки и анализа данных.

В период пандемии возник вопрос о необходимости создания временного регистра мониторинга сочетанной инфекции туберкулез/COVID-19 и осуществления контроля эффективности проводимых мероприятий с оперативным и ретроспективным анализом данных о больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19. Цель работы — оперативная разработка системы мониторинга туберкулеза, сочетанного с COVID-19, и проведение анализа распространения новой коронавирусной инфекции среди больных туберкулезом и оценки эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка временного регистра больных туберкулезом, сочетанным с новой коронавирусной инфекцией (ТБ/COVID-19) была проведена на основе гибкой СУБМД «Барклай-СВ» (разработка МНПЦ БТ совместно с ООО «Элекард-Мед», свидетельство о государственной регистрации программы № 2019661941 от 12.09.2019, запись в реестре Российского программного обеспечения № 21931 от 20.03.2024) [11]. СУБМД «Барклай-СВ», на которой реализованы регистры системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза Москвы, имеет встроенный конструктор конфигураций (задач или информационных структур) с автоматическим построением входных форм ввода данных и конструктор отчетов.

В созданном регистре, который за период пандемии имел ограниченные модификации по мере изменения нормативной документации и алгоритма ведения пациентов с COVID-19, в 2020–2023 гг. были собраны данные на 2171 пациента (2473 записи), которые включали как сведения о больных активными формами туберкулеза с подтвержденным диагнозом COVID-19, так и записи о пациентах, у которых по результатам обследования диагноз туберкулеза не был подтвержден, и о пациентах с клинически излеченным туберкулезом, переведенных в группу 3 диспансерного наблюдения [12, 13].

В анализ была включена информация о 1837 больных активными формами туберкулеза с подтвержденным диагнозом COVID-19 (2102 записи), которые были впервые госпитализированы на ковидные койки города Москвы, включая случаи посмертного выявления туберкулез/COVID-19, или проходили лечение новой коронавирусной инфекции в амбулаторных условиях (64 случая).

Для сравнения больных активными формами туберкулеза с сочетанной инфекцией COVID-19 и тех, у кого не была выявлена новая коронавирусная инфекция, взяты сведения о всех впервые выявленных больных и рецидивах туберкулеза, зарегистрированных в г. Москве в 2020–2023 гг.: 7812 и 1243 человека соответственно из регистров СЭМТ города, исключая выявленных посмертно.

Согласно Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), утвержденным Минздравом России [1], Клиническим протоколам диагностики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы [6], диагностику новой коронавирусной инфекции COVID-19 в МНПЦ БТ в 2020–2023 гг. в Москве проводили с применением прямых методов этиологической лабораторной диагностики (выявление РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также выявление антигена SARS-CoV-2 иммунохроматографическим методом (ИХА) при исследовании мазков из носо- и ротоглотки, вне зависимости от клинических проявлений), непрямых методов этиологической диагностики (выявление в сыворотке пациентов иммуноглобулинов классов M, G (IgM и IgG) с применением иммунохимических методов), метода инструментальной диагностики — компьютерной томографии (КТ) легких.

Иммунологические исследования сыворотки пациентов проводили в лаборатории Центра с применением наборов реагентов для определения антител IgM и IgG к штамму SARS-CoV-2 коронавируса иммунохемилюминесцентным методом в клиническом образце на анализаторах серии CL для диагностики *in vitro* (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.; Китай, ООО «Миндрей Медикал Рус»). Коэффициент пересчета получаемых данных в ВАУ/мл — 1,32.

Анализ данных регистра был проведен с использованием критерия Хи-квадрат и методов параметрической статистики. Сравнение информации о больных туберкулезом с наличием и отсутствием факта заболевания COVID-19 было проведено на основе множественной логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе СУБМД «Барклай-СВ» в период пандемии COVID-19 с марта 2020 г. в городе Москве реализован мониторинг заболеваемости COVID-19 среди больных туберкулезом, в рамках которого осуществляли контроль:

- информации о выявлении и диагностике заболевания (даты, методы выявления);
- маршрутизации пациентов;
- результатов обследования в динамике (общий анализ крови, D-димер, антитела к ВИЧ, HBs Ag, anti-HCV, RW, ПЦР и ИХА-диагностика COVID-19, IgM и IgG сыворотки крови, лучевые исследования органов грудной клетки);
- проводимого лечения COVID-19;
- исходов лечения COVID-19.

Информационная структура регистра включала:

- паспортную часть с основными идентификационными данными о пациенте;
- основные сведения о пациенте: место работы/учебы, должность, адрес фактического проживания, адрес постоянной регистрации, категория населения, гражданство, социально-профессиональная принадлежность, сведения о вакцинации от COVID-19;
- информацию о регистрации COVID-19: дата взятия на подозрение и дата подтверждения диагноза; методы подтверждения; дата появления и описание клинических симптомов; дата обращения за медицинской помощью по поводу симптомов новой коронавирусной инфекции; наименование медицинской организации, в которую пациент обратился; сведения о клинических вариантах

и проявлениях COVID-19, степени тяжести заболевания; наличие сопутствующих заболеваний; наличие контакта с больным COVID-19; результаты первичного обследования; назначенное лечение; мероприятия в очаге инфекции;

- результаты общего анализа крови, D-димера; результаты проведенных обследований на COVID-19 (до 15-ти) с автоматическим сравнением с нормой IgM и IgG;
- сведения о маршрутизации с указанием наименований медицинских организаций, в которых пациент проходил лечение (до шести), с указанием каналов поступления и итоговой длительностью пребывания на ковидной койке;
- итоги лечения COVID-19 с сохранением информации о датах последнего положительного результата мазка на COVID-19, достижения негативации мазка и общего исхода лечения COVID-19;
- основные сведения о туберкулезе, включая группу больного по истории заболевания, данные о выявлении и результаты диагностики.

На структуру регистра и базу данных «Регистр больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19, состоящих на учете в городе Москве» было получено Свидетельство о государственной регистрации № 2022623380 от 02.12.2022.

Ввиду временности задачи база данных была разработана как пилотный проект, отдельно от регистра больных туберкулезом, действующего в городе Москве в рамках СЭМТ.

Использование в качестве основы СУБМД «Барклай-СВ» позволило модифицировать структуру данных регистра в процессе эксплуатации, оперативно дополнять вопросник и отчетность при появлении новых методов диагностики, лечения, профилактики, уточнения клинических вариантов и проявлений COVID-19, классификации заболевания по степени тяжести.

На основе информации, внесенной в регистр, проведен анализ данных больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19, зарегистрированных за четыре года пандемии (2020–2023 гг.) в МНПЦ БТ.

Далее приведены результаты обработки данных 1837 больных, из которых впервые заболели COVID-19 в 2020–2023 гг. — 699, 449, 542 и 147 пациентов соответственно. Повторные госпитализации по поводу COVID-19 имели 222 пациента (265 повторных госпитализаций: 51, 77, 112 и 25, соответственно в указанные годы), в ряде случаев обусловленные повторным выявлением SARS-CoV-2 после достижения негативации мазков из носо- и ротоглотки в период течения одного случая новой коронавирусной инфекции.

Одна из целей обработки данных — на основе сведений регистра провести анализ изменения характера течения новой коронавирусной инфекции в условиях меняющейся эпидемиологической ситуации по COVID-19 в течение 4 лет. Указанный временной промежуток был условно разделен на два двухлетия: период развития пандемии — 2020–2021 гг., и период ее угасания — 2022–2023 гг.

В табл. 1 указаны сведения о методах выявления и диагностики COVID-19 у больных туберкулезом с подтвержденной коронавирусной инфекцией, поступивших на лечение на ковидные койки города хотя бы один раз. Представлены данные о числе больных, у которых новая коронавирусная инфекция была выявлена в первую очередь лабораторным методом (при этом КТ также могла быть проведена), о числе пациентов, основанием для подтверждения диагноза COVID-19 у которых была КТ органов грудной клетки (при этом

Таблица 1. Методы выявления и диагностики COVID-19 у больных туберкулезом с подтвержденной коронавирусной инфекцией, впервые поступивших на лечение (Москва, 2020–2023 гг.)*

Год	2020	2021	2020–2021	2022	2023	2022–2023	Всего
Всего поступивших	699	449	942	497	130	689	1837
Лабораторный метод, в том числе в сочетании с КТ, абс.	578	364	942	497	130	627	1569
%	82,7	81,1	82,1	91,7	88,4	91	85,4
Компьютерная томография, в том числе в сочетании с лабораторным методом, абс.	219	214	433	103	31	134	567
%	31,3	47,7	37,7	19	21,1	19,4	30,9
Двумя методами, абс.	119	137	256	61	17	78	334
%	17	30,5	23,3	11,3	11,6	11,3	18,2
Метод выявления не указан	21	8	29	3	3	6	35
%	3	1,8	2,5	0,6	2	0,8	1,9

Примечание: * — Для 35 пациентов информация отсутствовала.

лабораторные исследования тоже проводили), и, наконец, о числе пациентов, которым диагноз был установлен и по результатам КТ, и по результатам лабораторных исследований.

Результаты показывают достоверное ($p < 0,01$) изменение преимущественных методов выявления новой коронавирусной инфекции в последние два года наблюдения (2022–2023 гг.) в сравнении с первыми двумя годами пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.): роль лабораторных методов в выявлении новой коронавирусной инфекции стала подавляющей.

На основе данных регистра осуществляли контроль маршрутизации и каналов поступления больных туберкулезом, сочетанным с новой коронавирусной инфекцией, на ковидные койки, развернутые в МНПЦ БТ. Госпитализация по скорой медицинской помощи была осуществлена в 43,8% случаев, поступление в плановом порядке — в 38,8% случаях, переводом из других медицинских организаций с использованием санитарного транспорта — в 13,8% случаях, в 3,6% случаев пути госпитализации были иными.

Почти пятая часть больных ТБ/COVID-19 (20,7%, или 377 пациентов) поступила в МНПЦ БТ из нетуберкулезных медицинских организаций, включая нетуберкулезные стационары (149 человек), городских поликлиник (93 человека),

инфекционных больниц (121 человек), научно-практических центров и федеральных учреждений (14 человек).

Около трети выявленных в эти годы больных ТБ/COVID-19 по данным анамнеза заболевания имели достоверный контакт с больным COVID-19 — 29,4%.

Социально-демографическая структура больных сочетанной инфекцией ТБ/COVID-19, выявленных в 2020–2023 гг., была достаточно стабильна.

Распределение по категориям населения больных туберкулезом, сочетанным с новой коронавирусной инфекцией, аналогично этому же параметру у больных туберкулезом: чуть меньше половины, или 45,6%, — постоянное население (41,7%, 50,7%, 46,2% и 47,3% в 2020–2023 гг. соответственно), почти четверть, или 23,8%, — жители других субъектов РФ (23,3%, 24,2%, 25,3% и 19,9%, соответственно), каждый седьмой — лицо БОМЖ (16,7%), а каждый восьмой — иностранный гражданин (13,9%).

Более половины больных ТБ/COVID-19, или 53,1%, были неработающими и безработными (56,3%, 50,7%, 51,8% и 51,4% в 2020–2023 гг. соответственно), 16,8% — работающими (14,7%, 20,8%, 15,7% и 17,9% в 2020–2023 гг. соответственно) и 14,8% — инвалидами (13,9%, 14,8%, 15,3% и 17,1% в 2020–2023 гг. соответственно). Остальные были пенсионерами (11,4%), учащимися (3,1%) и дошкольниками (0,8%).

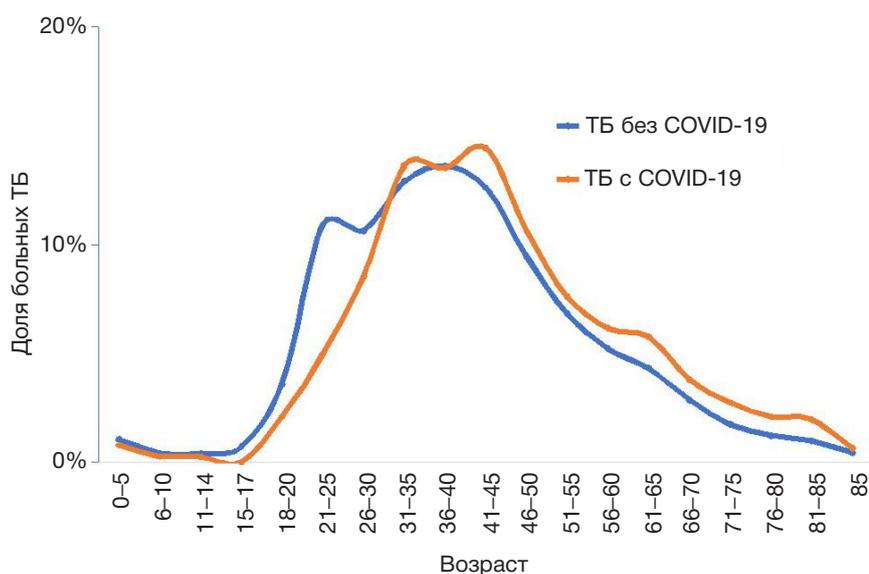


Рис. 1. Возрастная зависимость впервые выявленных больных туберкулезом и рецидивов туберкулеза в зависимости от факта выявления COVID-19 (Москва, 2020–2023 гг.)

Таблица 2. Факторы, связанные с наличием COVID-19 у впервые выявленных больных туберкулезом и рецидивов туберкулеза (Москва, 2020–2023 гг.). Моновариабельный и многофакторный анализ

Фактор	Моновариабельный анализ					Множественная лог-регрессия
	Число в группе 1	Доля в группе 1	Число в группе 2	Доля в группе 2	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Возраст моложе 30 лет	127	16,7	2291	27,6	0,52 (0,43–0,64)	$p > 0,05$
ВИЧ-инфекция	225	29,5	1213	14,6	2,45 (2,07–2,89)	1,86 (1,55–2,25)
Диссеминированный ТЛ	249	32,7	1479	17,8	2,24 (1,9–2,63)	1,56 (1,3–1,86)
Туберкулема	11	1,4	459	5,5	0,25 (0,14–0,46)	0,33 (0,18–0,61)
Казеозная пневмония	41	5,4	196	2,4	2,35 (1,66–3,32)	1,72 (1,19–2,47)
Деструкция легочной ткани	377	49,5	2946	35,5	1,78 (1,53–2,06)	1,41 (1,19–1,67)
Бактериовыделение	401	52,6	2670	32,2	2,34 (2,01–2,72)	1,62 (1,36–1,91)
Сахарный диабет	51	6,7	370	4,5	1,53 (1,13–2,08)	$p > 0,05$
ХНЗЛ	92	12,1	646	7,8	1,63 (1,29–2,05)	$p > 0,05$
ИБС и гипертоническая болезнь	90	11,8	538	6,5	1,93 (1,52–2,45)	1,84 (1,44–2,37)
Злоупотребление алкоголем	33	4,3	232	2,8	1,57 (1,08–2,28)	$p > 0,05$
Наркомания	22	2,9	102	1,2	2,39 (1,5–3,81)	$p > 0,05$
Болезни почек и мочеполовой системы	25	3,3	122	1,5	2,27 (1,47–3,52)	1,78 (1,14–2,79)
Болезни печени и желчного пузыря	44	5,8	301	3,6	1,63 (1,18–2,25)	$p > 0,05$
Служащий	60	7,9	852	10,3	0,75 (0,57–0,98)	$p > 0,05$
Пенсионер	93	12,2	679	8,2	1,56 (1,24–1,96)	$p > 0,05$
Постоянный житель	409	53,7	3422	41,3	1,65 (1,42–1,91)	1,19 (1–1,42)
Лицо БОМЖ	94	12,3	685	8,3	1,56 (1,24–1,97)	$p > 0,05$
Иностраный гражданин	113	14,8	2711	32,7	0,36 (0,29–0,44)	0,59 (0,46–0,75)

Примечание: группа 1 — больные ТБ/COVID-19; группа 2 — впервые выявленные больные туберкулезом и рецидивы туберкулеза, которых не было в регистре ТБ/COVID-19. ТЛ — туберкулез легких, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких.

Больше половины заболевших, или 55,4%, — впервые выявленные больные туберкулезом (50,9%, 60,1%, 54,8% и 63,9% в 2020–2023 гг. соответственно), 13,4% — рецидивы туберкулеза, 9,3% — прибывшие больные туберкулезом, 21,9% были поставлены на учет как больные туберкулезом до момента диагностики заболевания COVID-19.

Проведено сравнение всех впервые выявленных больных туберкулезом и рецидивов туберкулеза, зарегистрированных в 2020–2023 гг. (без учета выявленных посмертно), у которых был выявлен (группа 1) и не был выявлен COVID-19 (группа 2): 762 и 8293 человек соответственно.

В группах отсутствовала разница по полу: мужчины составляли 66,4% и 68,0% соответственно ($p > 0,05$). Пациенты с ТБ/COVID-19 были в среднем старше (рис. 1): средний возраст в группе 1 (с ТБ/COVID-19) составил 44,7 лет (95% ДИ: 43,6–45,8), в то время как в группе 2 данный параметр был равен 40,5 лет (95% ДИ: 40,2–40,9), $p < 0,05$.

В табл. 2 и на рис. 2А и 2Б представлены результаты моновариабельного анализа и множественной логистической регрессии по оценке факторов, которые статистически связаны с наличием COVID-19 у больных туберкулезом, т. е. вероятности связи которых с наличием новой коронавирусной инфекции превышает 95% ($p < 0,05$).

Наличие COVID-19 у больного туберкулезом связано по отдельности (моновариабельный анализ) со сравнительно большим числом факторов, таких как возраст старше 30 лет, наличие ВИЧ-инфекции, некоторые формы туберкулеза легких (диссеминированный, казеозная пневмония), наличие деструкции легких и бактериовыделения, а также с рядом сопутствующих заболеваний, определенными группами населения. В то же время, если учитывать взаимосвязь данных факторов и

применить многофакторный анализ, то ведущими факторами, наиболее статистически сильно связанными с наличием COVID-19 у больных туберкулезом, остаются сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция, ИБС и гипертоническая болезнь, болезни почек и мочеполовой системы, а также тяжелые и распространенные формы туберкулеза легких.

Таким образом, среди изученных факторов, связанных именно с туберкулезом, с заболеванием COVID-19 статистически достоверно проявляется взаимосвязь наличия диссеминированных форм заболевания, казеозной пневмонии, бактериовыделения и полости распада в легких. Ограниченные формы туберкулеза, такие как туберкулема, являются так называемыми «защитными факторами» по отношению к COVID-19.

Анализ информации о больных туберкулезом с сочетанной инфекцией COVID-19, внесенных в регистр, показал существенные различия в клинической картине и иммунологическом статусе этих пациентов в начальный и завершающий двухлетние периоды пандемии.

В табл. 3 представлены результаты исследования уровней иммуноглобулинов класса М (IgM) и класса G (IgG) при обращении больных ТБ/COVID-19 за медицинской помощью в 2020–2023 гг. Эти данные могут отражать фазу течения инфекционного процесса на момент обращения пациента за медицинской помощью, давность инфицирования SARS-CoV-2.

С учетом положений нормативных документов [1, 6] выявление IgM и IgG менее уровня, отнесенного к норме (1 и 10 соответственно), может свидетельствовать о том, что с момента инфицирования пациента коронавирусом прошло менее 7 дней [1, 6, 13–15]; при превышении этого уровня IgM и сохранении IgG в пределах нормальных

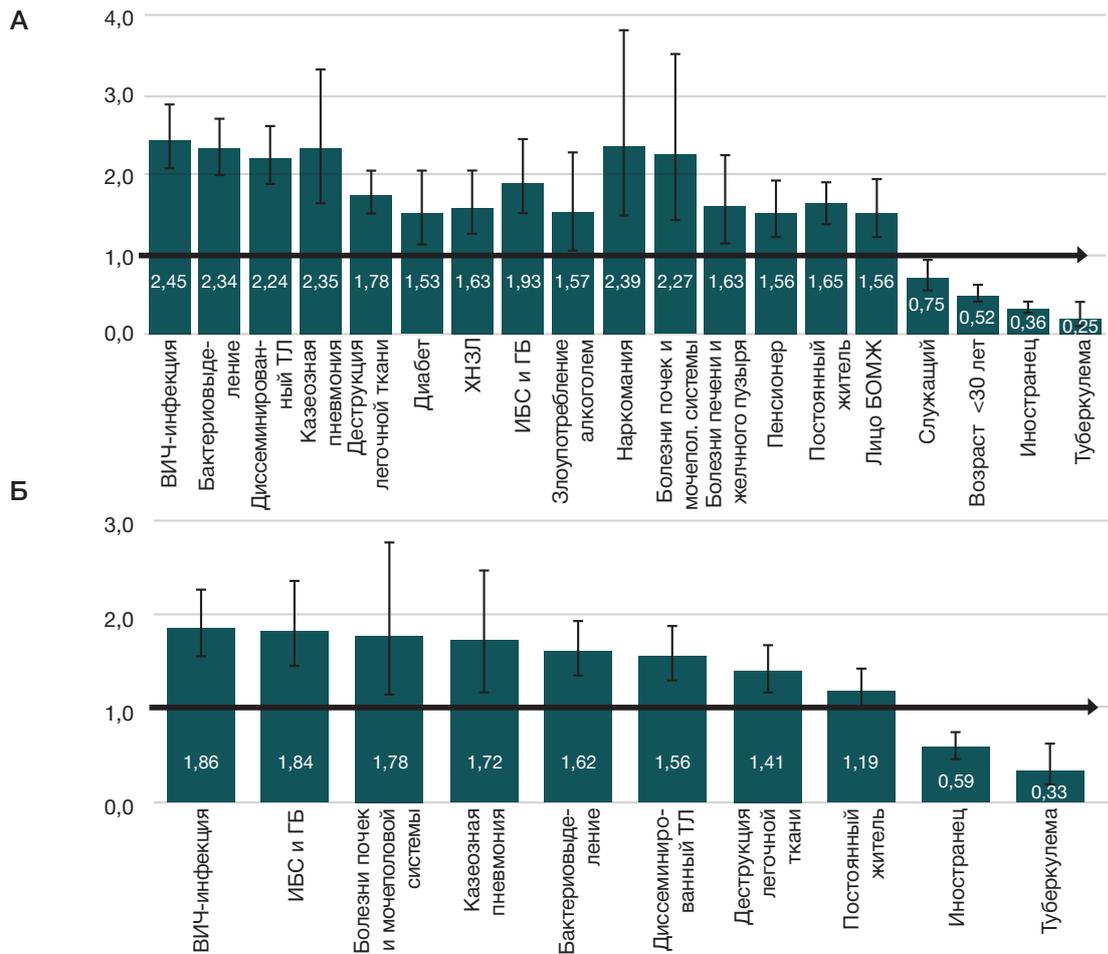


Рис. 2. Факторы, связанные с наличием COVID-19 у больных туберкулезом, моновариабельный (А) и многофакторный (Б) анализ. Отношение шансов (ОШ) выявления коинфекции COVID-19 при наличии данного признака у больного туберкулезом или связи данного признака и наличия COVID-19 (Москва, 2020–2023 гг.)

значений (IgM > 1, IgG в норме) — о течении острого инфекционного процесса с давностью инфицирования 1–3 недели [6, 14]; в случае повышенных уровней обоих классов иммуноглобулинов — об инфекционном процессе давностью 3–10 недель [15]; при наличии IgM в пределах нормальных величин и одновременном превышении нормы IgG (IgG ≥ 10, IgM в норме) — о давности контакта пациента с вирусом более 10–12 недель [15].

Сравнение двухлетий 2020–2021 гг. и 2022–2023 гг. показало достоверное уменьшение во втором периоде доли случаев с уровнями IgG и IgM меньше нормы: 55,4% и 29,3% соответственно ($p < 0,05$), снижение случаев сочетания, когда больше нормы только IgM (7,4% и 4,3% соответственно; $p = 0,095$), и достоверный рост доли пациентов, у которых больше нормы был только IgG: 18,6% и 43,0% соответственно ($p < 0,05$). Причем результаты, полученные у 616 пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией, были аналогичными.

Массовая вакцинация против новой коронавирусной инфекции COVID-19 в городе Москва началась в декабре 2020 г., поэтому начиная с 2021 г. пациенты, отнесенные к последней группе (IgG ≥ 10, IgM в норме), также могли иметь повышенный уровень IgG из-за проведенной вакцинации. Кроме того, после перенесенной новой коронавирусной инфекции повышенный уровень IgG может сохраняться длительное время, по разным данным около 6 месяцев и более [14, 16, 17].

Полученные результаты отражают спад пандемии в 2022–2023 гг. и, в определенной степени, иммунизацию

населения (соответственно и больных туберкулезом) за счет предыдущих контактов с больными COVID-19 и проведения массовой вакцинации.

Переход пандемии COVID-19 в рутинную сезонную инфекцию в 2022–2023 гг. также виден при описании клинических симптомов и тяжести течения новой коронавирусной инфекции в момент регистрации случаев.

В течение 4 лет на основе данного регистра проводили мониторинг симптомов, клинических вариантов и проявлений новой коронавирусной инфекции, степени тяжести заболевания у регистрируемых случаев ТБ/COVID-19 (рис. 3).

Если в первые два года пандемии среди симптомов заболевания преобладали сухой кашель, ощущение заложенности в грудной клетке и снижение обоняния или вкуса (достоверность снижения доли каждого из этих симптомов — $p < 0,05$), а также одышка ($p = 0,2$), то в последующие два года чаще отмечали боль в горле и насморк ($p < 0,05$) — симптомы обычной острой вирусной инфекции (рис. 3А).

В последние два года существенно чаще стали регистрировать случаи легкого течения COVID-19 (рис. 3Б). Их доля повысилась с 41,6% до 60,9% ($p < 0,01$), при этом уменьшилась доля случаев как среднетяжелого течения COVID-19 — с 48,2% до 20,6% ($p < 0,01$), так и тяжелого — с 6,4% до 4,9% ($p = 0,19$).

Отметим, что классификация COVID-19 по степени тяжести менялась в соответствии с нормативными документами [1]. В начале градаций было три: легкая, средняя и тяжелая формы. После выхода Версии 5 (08.04.2020) Временных методических

Таблица 3. Результаты анализов на иммуноглобулины IgM и IgG при выявлении COVID-19 у больных туберкулезом (Москва, 2020–2023 гг.)

Год	Всего (есть рез-т обследования при поступлении)	IgM \geq 1		IgG \geq 10		Оба меньше нормы*		IgM > 1, IgG норма		Оба больше нормы.**		IgG \geq 10 IgM норма	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2020	218	51	23,4	65	29,8	134	61,5	19	8,7	32	14,7	33	15,1
2021	337	95	28	143	42,5	172	50,7	22	6,5	73	21,5	70	20,6
2022	249	70	28	164	65,6	74	29,6	11	4,4	59	23,6	105	42
2023	7	1	12,5	6	75	1	12,5	0	0	1	12,5	5	62,5
Всего	811	217	26,6	378	46,5	381	46,7	52	6,4	165	20,2	213	26,1

Примечание: * — с момента инфицирования прошло не более 7-ми дней; ** — острый инфекционный процесс, давность инфицирования — 1–3 недели. *** — инфекционный процесс давностью от 3 до 10 недель; **** — организм давно контактировал с вирусом, более 10–12 недель назад.

рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», классификация стала включать: легкое течение, среднетяжелое течение, тяжелое течение, крайне тяжелое течение.

Кроме того, отмечено уменьшение доли лиц с ковидным поражением легких без дыхательной недостаточности с 45,1% до 17,6%, при росте случаев ковидного поражения верхних дыхательных путей (ВДП): с 47,1% до 64,5%, в обоих случаях, $p < 0,05$ (рис. 3В).

Стоит отметить, что у 222 пациентов, имевших в 2020–2023 гг. повторные госпитализации по поводу COVID-19, структура клинических вариантов и тяжести новой коронавирусной инфекции были аналогичны полученным для первичных госпитализаций в годы затихания пандемии (2022–2023 гг.). Ковидное поражение верхних дыхательных путей при повторных госпитализациях было отмечено в 62,2% случаев, ковидное поражение легких без острой дыхательной недостаточности (ОДН) — в 29,2% случаев, а легкое и среднетяжелое течение заболевания — в 69,8% и 25,0% случаев соответственно. Доля ковидного поражения верхних дыхательных путей и легкой тяжести заболевания была достоверно выше при повторной госпитализации ($p < 0,05$) по сравнению с данными, полученными у впервые обратившихся за медицинской помощью, когда указанные показатели были равны 53,3% и 48,8% соответственно.

Среднее время пребывания на ковидной койке пациента с ТВ/COVID-19 уменьшалось с каждым годом — с 15,5 дней в 2020 г. до 14,4, 12,8 и 10,6 дней соответственно в 2021–2023 гг., что обусловлено не только тем, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 стала протекать в более легкой форме, но и изменением сроков выписки с ковидной койки реконвалесцентов COVID-19 для изоляции.

Проведен анализ результатов лечения новой коронавирусной инфекции у больных туберкулезом, находившихся на лечении в городе Москве, прежде всего на ковидных койках стационаров: доля излеченных в 2020–2023 гг. составила 84,9% (95% ДИ: 83,2–86,4%), 5,2% были направлены для продолжения лечения COVID-19 в амбулаторных условиях, а 9,9% (95% ДИ: 8,6–11,4%) умерли. С учетом того что для продолжения лечения в амбулаторных условиях при выписке из стационаров направлялись те пациенты, у которых тяжесть течения новой коронавирусной инфекции была легкой или регрессировала в результате проведенного лечения, можно считать долю излеченных пациентов с туберкулезом/COVID-19 в совокупности равной 90,1%.

Причиной трех четвертей (77,7%) летальных исходов был COVID-19, 8,5% (95% ДИ: 4,9–13,5%) — ВИЧ-инфекция, а 7,4% (95% ДИ: 4,9–13,5%) — туберкулез. Другие причины смерти составили 6,4%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В период пандемии новой коронавирусной инфекции был реализован временный регистр больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19, обеспечивший необходимый контроль информации о регистрации, ведении, маршрутизации и результатах лечения пациентов.

Успешная реализация в короткие сроки временного регистра «ТБ/COVID-19» силами головной противотуберкулезной медицинской организации субъекта стала возможной ввиду использования гибкой программной оболочки СУБМД «Барклай-СВ» [11]. Разработка данного регистра — пример оперативной модификации и развития субъектовой системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза в случае возникновения вызовов в виде значимого распространения новых опасных инфекций. Регистр получил государственный сертификат.

Реализованный регистр позволил провести текущую и ретроспективную оценку структуры заболевших, определить факторы, наиболее статистически связанные с заболеванием больных туберкулезом новой коронавирусной инфекцией, такими как сопутствующие заболевания, включающие ВИЧ-инфекцию, формы туберкулеза легких, группы населения. Наличие ВИЧ-инфекции, ИБС и гипертоническая болезнь, болезни почек и мочеполовой системы почти в 1,5–2 раза увеличивали шанс проявления новой коронавирусной инфекции у больных туберкулезом (ОШ = 1,9, 1,8 и 1,8 соответственно), а диссеминированный туберкулез легких, казеозная пневмония, деструкция легочной ткани и бактериовыделение — в 1,4–1,6 раза (ОШ = 1,6, 1,7, 1,4 и 1,6 соответственно).

Эксплуатация регистра позволила постоянно контролировать маршрутизацию пациентов, пятая часть которых поступала на ковидные койки МНПЦ БТ из нетуберкулезных медицинских организаций, и результаты проводимого лечения пациентов туберкулез/COVID-19: доля излеченных в совокупности достигла 90,1%.

На основе получаемой информации стало возможным предположить о завершении существенного воздействия пандемии на систему общественного здравоохранения в 2022–2023 гг., что могло повлиять на соответствующее распределение ресурсов. В последние два года пандемии изменились ведущие клинические симптомы инфекции, COVID-19 стал чаще протекать в форме ковидного поражения верхних дыхательных путей, доля случаев с ковидным поражением легких и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции значительно уменьшилась. Проводимые пациентам иммунологические тесты также подтвердили факт начала выхода из пандемии с 2022 г.

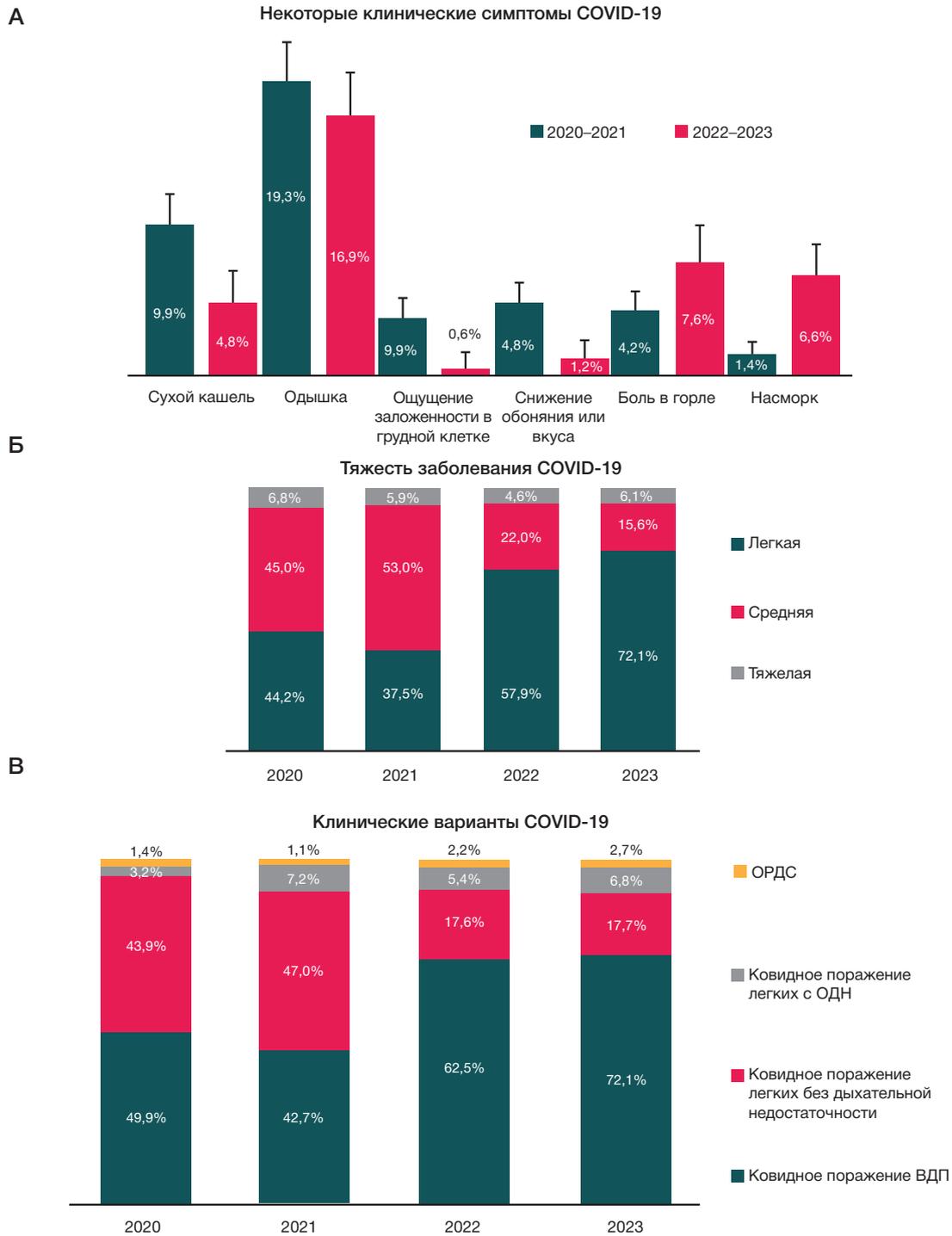


Рис. 3. Результаты мониторинга течения заболевания COVID-19 у 1837 больных туберкулезом, сочетанным с COVID-19, впервые поступивших в 2020–2023 гг. на лечение. Москва. Случаи тяжелого течения заболевания включают также крайне тяжелое течение COVID-19 (ОРДС или ковидное поражение легких с ОДН и необходимостью ИВЛ)

и постепенное формирование коллективного иммунитета населения.

ВЫВОДЫ

Оперативная организация временного мониторинга воздействия на эпидемиологию туберкулеза пандемии новой коронавирусной инфекции продемонстрировала

необходимую гибкость субъектовой СЭМТ. Реализация регистра пациентов с сочетанной инфекцией туберкулез/COVID-19 в Москве позволила осуществлять оперативный и ретроспективный анализ данных указанных пациентов, контроль их маршрутизации, результатов лечения, распространения COVID-19 среди больных туберкулезом и эффективность проводимых противоэпидемических мероприятий в целом.

Литература

- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Минздрава России. Версия 1 (29.01.2020) — Версия 18 (26.10.2023). Доступно по ссылке: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19.
- Богородская Е. М., редактор. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.). М.: Изд-во «Спутник +», 2021; 277 с.
- Васильева И. А., Тестов В. В., Стерликов С. А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 — 2020–2021 гг. Туберкулез и болезни легких. 2022; 100 (3): 6–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
- О введении режима повышенной готовности. Указ Мэра Москвы от 5 марта 2020 г. № 12-УМ. Доступно по ссылке: <https://www.mos.ru/authority/documents/doc/43503220/?ysclid=m42ryxni7570692807>.
- Богородская Е. М., Белиловский Е. М. Эпидемиология туберкулеза в Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Педагогика профессионального медицинского образования. 2022; 1. Доступно по ссылке: <https://www.profmedobr.ru/articles/jepidemiologija-tuberkuleza-v-moskve-v-period-pandemii-novoj-koronavirusnoj-infekcii-covid-19>.
- Агеев Ф. А., Амброси О. Е., Анциферов М. Б. и др. Клинический протокол диагностики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Хрипун А. И., редактор. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021; 32 с.
- Богородская Е. М. Влияние пандемии COVID-19 на организацию противотуберкулезной помощи в городе Москве. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2020; 4: 3–9.
- Богородская Е. М., Котова Е. А. Организация противотуберкулезной работы в г. Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19 (2020 г.). М.: Изд-во «Спутник +»; 2021: 16–30.
- Богородская Е. М., Котова Е. А. Организация противотуберкулезной работы в городе Москве в период продолжающегося распространения COVID-19. Противотуберкулезная работа в городе Москве во второй год пандемии COVID-19 (2021 г.). М.: МНПЦБТ Белгород; КОНСТАНТА, 2023; с. 17–30.
- Котова Е. А., Сумарокова Е. В., Белиловский Е. М. Сочетанная инфекция COVID-19 среди больных туберкулезом в городе Москве. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2023; 11 (1): 12–15. DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-1-12-15.
- Белиловский Е. М., Борисов С. Е. Основы организации системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021; 1: 1–26.
- Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, Blanc F-X, Borisov S, Alffenaar J-W, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *European Respiratory Journal*. 2020; 56 (1): 2001398. Доступно по ссылке: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85085193210&origin=inward&txGid=60b5e75024a82cf39dc7d4888ee584a6>.
- Bogorodskaya E, Borisov S, Bellilovskij E, Sumarokova E, Chizhova O, Characteristics of tuberculosis patients co-infected with COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2021; 58 (65): PA1031. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.CONGRESS-2021.PA1031>.
- Пашенков М. В., Хаитов М. П. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 5–18. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18.
- Федоров В. С., Иванова О. Н., Карпенко И. Л., Иванов А. В. Иммунный ответ на новую коронавирусную инфекцию. Клиническая практика. 2021; 12 (1): 33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract64677>.
- Новикова Л. И., Бочарева С. С., Аleshкин А. В., Комбарова С. Ю., Карпов О. Э., Пулин А. А. и др. Динамика антител к различным антигенам коронавируса SARS-CoV-2 у больных с подтвержденной инфекцией Covid-19. В сборнике: Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2020. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (6–8 октября 2020 года): сборник материалов. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2020; с. 159–165.
- Тованова А. А. Создание коллективного иммунитета как основная профилактическая мера при распространении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2022; 17 (3): 212–20. DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.306>.

References

- Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. Versija 1 (29.01.2020) — Versija 18 (26.10.2023). Dostupno po ssylke: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Russian.
- Bogorodskaja EM, redaktor. Protivotuberkuleznaja rabota v gorode Moskve v period pandemii COVID-19 (2020 g.). M.: Izd-vo «Sputnik +», 2021; 277 s. Russian.
- Vasileva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Jepidemicheskaja situacija po tuberkulezu v gody pandemii COVID-19 — 2020–2021 gg. Tuberkulez i bolezni legkih. 2022; 100 (3): 6–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12. Russian.
- O vvedenii rezhima povyshennoj gotovnosti. Ukaz Mjera Moskvy ot 5 marta 2020 g. № 12-UM. Dostupno po ssylke: <https://www.mos.ru/authority/documents/doc/43503220/?ysclid=m42ryxni7570692807>. Russian.
- Bogorodskaja EM, Bellilovskij EM. Jepidemiologija tuberkuleza v Moskve v period pandemii novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. Pedagogika professional'nogo medicinskogo obrazovanija. 2022; 1. Dostupno po ssylke: <https://www.profmedobr.ru/articles/jepidemiologija-tuberkuleza-v-moskve-v-period-pandemii-novoj-koronavirusnoj-infekcii-covid-19>. Russian.
- Ageev FA, Ambrosi OE, Anciferov MB, i dr. Klinicheskij protokol diagnostiki novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) u bol'nyh, nahodjashihhsja na stacionarnom lechenii v medicinskih organizacijah gosudarstvennoj sistemy zdravooxranenija goroda Moskvy. Hripun A. I., redaktor. M.: GBU «NIIOZMM DZM», 2021; 32 s. Russian.
- Bogorodskaja EM. Vlijanie pandemii COVID-19 na organizaciju protivotuberkuleznoj pomoshhi v gorode Moskve. Tuberkulez i social'no znachimye zabojevanija. 2020; 4: 3–9. Russian.
- Bogorodskaja EM, Kotova EA. Organizacija protivotuberkuleznoj raboty v g. Moskve v period pandemii novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19. Protivotuberkuleznaja rabota v gorode Moskve v period pandemii COVID-19 (2020 g.). M.: Izd-vo «Sputnik +»; 2021: 16–30. Russian.
- Bogorodskaja EM, Kotova EA. Organizacija protivotuberkuleznoj raboty v gorode Moskve v period prodolzhaushhegosja rasprostranenija COVID-19. Protivotuberkuleznaja rabota v gorode Moskve vo vtoroj god pandemii COVID-19 (2021 g.). M.: MRCCTC Belgorod: KONSTANTA, 2023; s. 17–30. Russian.
- Kotova EA, Sumarokova EV, Bellilovskij EM. Sochetannaja infekcija COVID-19 sredi bol'nyh tuberkulezom v gorode Moskve. Tuberkulez i social'no znachimye zabojevanija. 2023; 11 (1): 12–15. DOI: 10.54921/2413-0346-2023-11-1-12-15. Russian.
- Bellilovskij EM, Borisov SE. Osnovy organizacii sistemy jepidemiologicheskogo monitoringa tuberkuleza. Sovremennye problemy zdravooxranenija i medicinskoj statistiki. 2021; 1: 1–26. Russian.
- Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, Blanc F-X, Borisov S, Alffenaar J-W, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *European Respiratory Journal*. 2020; 56 (1): 2001398. Доступно по ссылке: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85085193210&origin=inward&txGid=60b5e75024a82cf39dc7d4888ee584a6>.

- Respiratory Journal. 2020; 56 (1): 2001398. Dostupno po ssylke: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85085193210&origin=inward&txGid=60b5e75024a82cf39dc7d4888ee584a6>.
13. Bogorodskaya E, Borisov S, Bellilovsky E, Sumarokova E, Chizhova O. Characteristics of tuberculosis patients co-infected with COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2021; 58 (65): PA1031. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.CONGRESS-2021.PA1031>.
 14. Pashhenkov MV, Haitov MR. Immunnyj otvet protiv jepidemicheskikh koronavirusov. *Immunologija*. 2020; 41 (1): 5–18. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18. Russian.
 15. Fedorov VS, Ivanova ON, Karpenko IL, Ivanov AV. Immunnyj otvet na novuju koronavirusnuju infekciju. *Klinicheskaja praktika*. 2021; 12 (1): 33–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract64677>. Russian.
 16. Novikova LI, Bochkareva SS, Aleshkin AV, Kombarova SYu, Karpov OYe, Pulin AA, i dr. Dinamika antitel k razlichnym antigenam koronavirusa SARS-CoV-2 u bol'nyh s podtverzhdennoj infekciej Covid-19. V sbornike: *Molekuljarnaja diagnostika i biobezopasnost'* — 2020. Vserossijskaja nauchno-prakticheskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem (6–8 oktjabrja 2020 goda): sbornik materialov. M.: FBUN CNII Jependemologii Rospotrebnadzora, 2020; s. 159–165. Russian.
 17. Tovanova AA. Sozdanie kollektivnogo immuniteta kak osnovnaja profilakticheskaja mera pri rasprostranenii novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina*. 2022; 17 (3): 212–20. DOI: <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.306>. Russian.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ОБЛАСТИ ПРОЦЕССИНГА P105/P50 NF-KB1 ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ

А. В. Мейер [✉], Б. А. Тхоренко, Д. О. Имекина, А. П. Дутченко, Т. В. Пьянзова, К. Б. Карабчуков, М. Б. Лавряшина

Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

Туберкулез легких (ТБ) — социально значимое заболевание, общемировая проблема здравоохранения. NF-κB-сигнальный путь вовлечен в дифференциальную экспрессию генов, задействованных в иммунных реакциях и регулирующих воспаление в ответ на инфицирование. Целью исследования было изучить ассоциации с ТБ аллельных вариантов гена *NFKB1* по панели SNP (rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993), локализованных в зоне процессинга NF-κB1 p105→p50. Тотальную ДНК выделяли из образцов крови (метод фенол-хлороформной экстракции) пациентов, больных ТБ ($n = 93$), и группы популяционного контроля ($n = 96$) жителей Кемеровской области. Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени, обработку результатов — с использованием ресурсов программ Statistica, SNPStats, Arlequin. Продемонстрированы этнические особенности ($p < 0,05$) русского населения Сибири (группа популяционного контроля) по частотам аллелей rs4648050 и rs4648051. Отмечено отличие ($p < 0,05$) генетического профиля выборки пациентов с туберкулезом легких от общемировой и европейской популяций по всему комплексу SNP, за исключением rs1609993. Показано различие ($p < 0,05$) аллельных частот rs4648068 между выборкой популяционного контроля и пациентов с туберкулезом легких. Установлена ассоциация с подверженностью туберкулезу легких для генотипов AA*rs4648055 (OR = 2,51; $p = 0,05$) и GG*rs4648068 (OR = 2,16; $p = 0,03$). Полученные результаты косвенно свидетельствуют о модифицирующем влиянии SNP, локализованных в зоне процессинга, в гене *NFKB1* и его возможном вкладе в баланс белков NF-κB1 p105/p50 и иммунный ответ на микобактериальную инфекцию.

Ключевые слова: *NFKB1*, генетический полиморфизм, туберкулез легких, транскрипционные факторы, воспаление

Финансирование: работа выполнена в рамках базового бюджетного источника финансирования работ государственного задания Минздрава РФ (Соглашение № 056-03-2023-050 от 17.01.2023).

Вклад авторов: А. В. Мейер, М. Б. Лавряшина — разработка концепции и дизайна исследования, подготовка и окончательное утверждение рукописи; Б. А. Тхоренко — генотипирование, статистический анализ, работа с базой данных; Д. О. Имекина — генотипирование, статистический анализ, техническое редактирование; А. П. Дутченко — поиск литературы, подготовка рукописи; Т. В. Пьянзова — организация исследования, сбор клинического и биологического материала, окончательное утверждение рукописи; К. Б. Карабчуков — сбор клинического анамнеза.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (протокол № 301 от 08 февраля 2023 г.), проведено согласно этическим принципам, изложенным в Хельсинкской декларации ВМА; от всех пациентов получено добровольное письменное согласие на участие.

✉ **Для корреспонденции:** Алина Викторовна Мейер
ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Россия; shapo-alina@yandex.ru

Статья получена: 23.12.2024 **Статья принята к печати:** 06.02.2025 **Опубликована онлайн:** 19.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.004

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

GENETIC POLYMORPHISM OF THE NF-KB1 P105/P50 PROCESSING REGION IN PULMONARY TUBERCULOSIS

Meyer AV [✉], Thorenko BA, Imekina DO, Dutchenko AP, Pyanzova TV, Karabchukov KB, Lavryashina MB

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Pulmonary tuberculosis (TB) is a socially significant disease and a global challenge faced by public health. The NF-κB signaling pathway is involved in differential expression of the genes involved in immune responses and regulation of inflammation in response to infection. The study aimed to assess associations of the *NFKB1* allelic variants with TB based on the panel of SNPs (rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993) located within the NF-κB1 p105→p50 processing region. Total DNA was extracted from blood samples (phenol-chloroform extraction) of patients with TB ($n = 93$) and the population control group ($n = 96$) consisting of residents of the Kemerovo Region. Genotyping was performed by real-time PCR, and the results were processed using the resources of the Statistica, SNPStats, Arlequin software packages. Ethnic features ($p < 0.05$) of the Russian population of Siberia (population control group) were demonstrated based on the rs4648050 and rs4648051 allele frequencies. Differences ($p < 0.05$) of the genetic profile of the sample of patients with pulmonary tuberculosis throughout the entire SNP complex, except for rs1609993, were noted. We showed differences ($p < 0.05$) in the rs4648068 allelic frequencies between the population control sample and patients with pulmonary tuberculosis. The association with susceptibility to pulmonary tuberculosis was determined for genotypes AA*rs4648055 (OR = 2.51; $p = 0.05$) and GG*rs4648068 (OR = 2.16; $p = 0.03$). The findings are indirect evidence of modifying effects of the SNP located within the processing zone in the gene *NFKB1* and its possible contribution to the NF-κB1 p105/p50 protein balance and immune response to mycobacterial infection.

Keywords: *NFKB1*, genetic polymorphism, pulmonary tuberculosis, transcription factors, inflammation

Funding: the study was conducted within the framework of the basic budgetary funding source for project of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (agreement No. 056-03-2023-050 dated 17.01.2023).

Author contribution: Meyer AV, Lavryashina MB — developing the study concept and design, manuscript writing and final approval; Thorenko BA — genotyping, statistical analysis, working with the database; Imekina DO — genotyping, statistical analysis, technical editing; Dutchenko AP — search for literature, manuscript writing; Pyanzova TV — research management, clinical and biological material collection, final approval of the manuscript; Karabchukov KB — clinical history taking.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Kemerovo State Medical University (protocol No. 301 dated 08 February 2023) and conducted in accordance with the ethical principles stated in the WMA Declaration of Helsinki; the written informed consent to participation in the study was obtained from all patients.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alina V. Meyer
Voroshilov, 22a, Kemerovo, 650056, Russia; shapo-alina@yandex.ru

Received: 23.12.2024 **Accepted:** 06.02.2025 **Published online:** 19.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.004

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Туберкулез легких (ТБ) — острая общемировая проблема теоретической медицины и практического здравоохранения [1]. В ряде стран сохраняется высокий уровень заболеваемости и смертности, причиной которых являются лекарственная устойчивость возбудителя, высокая распространенность ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом, низкая приверженность пациентов к терапии, а также генетическая детерминированность особенностей ответа на инфекцию и терапию [2–5].

С целью изучения значения генетической компоненты проводят разноплановые исследования, в том числе анализ геномов *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) и организма-хозяина. Одним из направлений в этой области является поиск ассоциативных связей носительства определенных генотипических и аллельных вариантов генов со спецификой ответа организма человека на инфицирование *M. tuberculosis* и противотуберкулезную терапию. Несмотря на значительный объем накопленных данных [6–9], сохраняются неоднозначность и даже определенная противоречивость полученных результатов, что определяет необходимость продолжения исследований в данной области.

С учетом современных представлений о ключевых иммунных механизмах, обеспечивающих распознавание *M. tuberculosis* и последующую деструкцию патогена [10, 11], высокий интерес у научного сообщества вызывают внутриклеточные сигнальные пути и молекулярные каскады, вовлеченные в дифференциальную экспрессию генов, задействованных в иммунных реакциях и регулирующих воспаление как системную защитную реакцию организма [12–14]. К их числу относится NF- κ B-сигнальный путь, результатом активации которого является стимуляция воспаления через усиление биосинтеза провоспалительных факторов TNF α , IFN γ , IL6, IL8 и других цитокинов [15].

Транскрипционный фактор NF- κ B1 (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) представлен в клетке в виде полноразмерного белка-предшественника (p105) и его процессированной формы (p50). NF- κ B1/p50 в составе комплекса с p65 (RelA) является активатором транскрипции, а NF- κ B1/p105 в виде гомодимеров (либо вместе с ингибитором NF- κ B — I κ B) выступает в качестве репрессора данного процесса. Следовательно, модификация процессинга p105–p50 может влиять на направленность и эффективность NF- κ B-пути, а внутриклеточный баланс p105/p50 — определять адекватность ответа клеток на активирующие сигналы и, тем самым, вносить вклад в патогенез туберкулеза.

Посттрансляционный процессинг p105–p50 Ub-независимым способом с участием протеасомы 20S в настоящее время рассматривают как основной механизм образования NF- κ B1/p50 [16]. Область эндопротеолиза имеет достаточную протяженность и включает аминокислотные остатки (AK) с 430 по 530. На геномном уровне данный регион охватывает область экзонов (E) E13 (403–433 AK) — E15 (499–546 AK) общей протяженностью 2771 пн. Цель настоящего исследования — изучение ассоциаций с туберкулезом легких аллельных вариантов гена *NFKB1* по панели SNP, локализованных в зоне процессинга NF- κ B1 p105→p50.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужила тотальная ДНК, выделенная из образцов крови пациентов ГБУЗ

«Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр имени И. Ф. Копыловой» (ГБУЗ ККФПМЦ) (г. Кемерово) больных туберкулезом легких (группа «ТБ», $n = 93$) и группы популяционного контроля (группа «ПК», $n = 96$), представленной выборкой жителей г. Кемерово и Кемеровской области. В группу пациентов с туберкулезом легких вошло 74 мужчин и 19 женщин в возрасте 26–88 лет с впервые установленным диагнозом ($n = 78$) и рецидивом ($n = 15$). Клинические формы были представлены инфильтративным ($n = 49$), диссеминированным ($n = 23$), очаговым ($n = 6$), фиброзно-кавернозным ($n = 5$) туберкулезом легких, туберкулемой ($n = 7$), плевритом ($n = 3$). Обе группы формировались с учетом национальности (по самоопределению), демографических и анамнестических данных.

Критерии включения в группу ТБ: установленный диагноз впервые выявленного туберкулеза или рецидива заболевания; возраст старше 18 лет. Критерии исключения: наличие ВИЧ-инфекции; наличие в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С (HCVAg) и гепатиту В (HBsAg); отказ от участия в исследовании. Всем пациентам проводили обследование в объеме, регламентированном действующими клиническими рекомендациями. Для верификации диагноза использовали комплекс клинических, лабораторных и инструментальных данных. Диагноз туберкулеза устанавливали центральной врачебной комиссией ГБУЗ ККФПМЦ. ДНК из биологических образцов выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование по rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 проводили методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе «Applied Biosystems QuantStudio 5» (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием коммерческих наборов («ДНК-Синтез», Россия). Согласно инструкции производителя программы амплификации включали следующие условия: первичная денатурация в течение 3 мин при температуре 95 °С; 40 циклов отжига праймеров при специфичной температуре для каждого полиморфизма (54–59 °С); элонгации цепи при температуре 72 °С и денатурации при температуре 95 °С. Состав смеси реагентов для амплификации: ДНК исследуемого образца — 1 мкл, Taq-ДНК-полимераза — 0,5 мкл, 10× буфер для Taq-ДНК-полимеразы — 2,5 мкл, смесь праймеров (прямой F, обратный R) — 2,5 мкл, раствор четырех dNTP — 1 мкл, флуоресцентно-меченные зонды TaqMan (FAM, VIC) — по 1 мкл, деионизированная вода — до общего объема смеси 25 мкл. Первичные результаты подвергнуты стандартной процедуре анализа с использованием ресурсов программ Statistica, SNPStats, Arlequin. Рассчитывали генотипические и аллельные частоты. Равновесие Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона (χ^2_{x-w}). Анализ ассоциативных связей полиморфных вариантов генов-кандидатов проводили на основе показателей отношения шансов (OR) с учетом доверительного интервала (CI) для отношения шансов (95% CI). Нулевую гипотезу отвергали при p -value меньше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ген *NFKB1* (HGNC:7794) локализован на 4q24, имеет протяженность 115 973 пн (GRCh38: CM000666.2 – 4: 102 501 330-102 617 302) и содержит 27 экзонов (E). Формирование панели SNP (Single Nucleotide Polymorphism) для исследования осуществляли с учетом: 1) локализации

Таблица 1. Характеристика исследованного комплекса SNP гена *NFKB1* (по данным Ensembl, <http://www.ensembl.org>)

RefSec	Локализация	Тип варианта	Позиция варианта (GRCh38)	Предковый аллель	Альтернативные варианты
rs4648050	I 12	SNV	102593584	T	A, C*, G
rs4648051	I 12	SNV	102593836	A	G*
rs4648055	I 12	SNV	102594156	G	A*, C
rs4648058	I 12	SNV	102594434	G	C*
rs4648068	I 14	SNV	102597148	A	G*
rs1609993	E 12	SNV	102593501	T	A, C*, G

Примечание: I — интрон, E — экзон, * — альтернативные варианты, анализируемые в настоящем исследовании.

SNP в зоне процессинга — в качестве таргетной выступала область экзонов E13-E15, а также примыкающих к ней интронов (I) — I12, I15; 2) частоты в популяции минорного аллеля (MAF) — не менее 0,1. Источником информации послужил геномный браузер Ensembl (<http://www.ensembl.org>), а также данные NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Общее число SNP в гене *NFKB1* составляет 41 781. Число SNP, встречающихся в популяциях с частотой минорного аллеля (MAF) более 0,1, равно 152. В результате отбора полиморфных вариантов в таргетной для исследования области I12-E13-I13-E14-I14-E15-I15 протяженностью 7325 пн (102 593 569–102 600 894 пн) выявлено пять вариантов, локализованных в интронах, и один — с экзонной локализацией. Характеристика сформированной SNP-панели представлена в табл. 1.

Данные, характеризующие частоты альтернативного аллеля по панели из шести SNP (rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993) в гене *NFKB1* у пациентов с ТБ и в группе ПК в сопровождении показателей равновесия генотипических частот (χ^2_{x-w}), а также данные о частотах альтернативного аллеля в общемировой (Global) и европейской (EUR) популяциях представлены в табл. 2.

Определение состояния равновесия частот генотипов в исследованных нами выборках показало следующее. Величины показателя χ^2_{x-w} в группе ПК свидетельствуют об отсутствии значимых отклонений от равновесия Харди-Вайнберга по всей исследованной панели SNP в гене

NFKB1. В выборке пациентов с ТБ по двум SNP (rs4648068 и rs1609993) выявлено отклонение ($p < 0,05$) генотипических частот — χ^2_{x-w} составил 5,06 и 9,15 соответственно.

Для анализа специфики генофонда русских Сибири было проведено попарное сравнение частот аллелей rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* в исследованной нами выборке русских Кемеровской области (Кузбасс; группа ПК) с данными, известными для общемировой и европейской популяций. Полученные результаты отражают особенности генетического профиля русского населения Сибири в сравнении с общемировыми частотами и частотами, характерными для популяций Европы по rs4648050 ($p < 0,05$), а также в части сопоставления с общемировой популяцией по rs4648051 ($p < 0,05$). В отношении остальной части исследованных SNP аллельные частоты в группе ПК статистически значимо не отличались.

Сравнение характера распределения аллельных частот в выборке ТБ и в группе ПК выявило значимое отличие ($p < 0,05$) по rs4648068, для которого значение χ^2 составило 3,86. Обращает на себя внимание, что сравнение аллельных частот в выборке пациентов с ТБ с частотами общемировой и европейской популяции демонстрирует специфику по всему исследованному комплексу SNP, за исключением rs1609993. Это позволяет предположить, что увеличение объемов выборок позволит в перспективе выявить более широкий спектр значимых ассоциаций между изученными SNP и ТБ.

Таблица 2. Частоты альтернативных аллелей rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* в исследованных выборках, общемировой и европейской популяциях

SNP	Выборки	χ^2_{x-w}	Alt	$\chi^2_{ТБ}$	MAF «ALFA»		χ^2_{GLOBAL}	χ^2_{EUR}
					Global	EUR		
rs4648050	ПК	1,41	0,531	0,001	0,278	0,293	28,26	24,21
	ТБ	1,43	0,528				27,59	23,61
rs4648051	ПК	0,47	0,389	1,24	0,274	0,309	6,27	2,96
	ТБ	0,01	0,471				16,86	10,61
rs4648055	ПК	0,83	0,338	2,96	0,291	0,304	1,02	0,52
	ТБ	0,07	0,461				12,82	10,64
rs4648058	ПК	2,49	0,411	1,14	0,324	0,331	3,29	2,75
	ТБ	0,27	0,489				11,24	10,17
rs4648068	ПК	2,85	0,395	3,86	0,339	0,321	1,34	2,4
	ТБ	5,06	0,538				16,22	19,8
rs1609993	ПК	0,35	0,942	0,58	0,924	0,916	0,44	0,84
	ТБ	9,15	0,913				0,15	0,01

Примечание: χ^2_{x-w} — критерий для оценки равновесия Харди-Вайнберга; χ^2 — критерий для попарного сравнения частоты; Alt — частота альтернативного аллеля; MAF — частота минорного аллеля в общемировой популяции (Global) и европейской популяции (EUR), Индексы критерия χ^2 обозначают варианты попарного сравнения: ТБ — популяционного контроля с группой больных с ТБ; GLOBAL — обеих исследованных выборок с частотами в общемировой популяции; EUR — с частотами в европейской популяции. Полужирным шрифтом отмечены статистически значимые величины.

Таблица 3. Распределение генотипов rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* и показатели ассоциации с ТБ

SNP	Генотип	Частота %		Значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса (уровень значимости p)	Отношение шансов OR (95%-й доверительный интервал)
		ПК ($n = 96$)	ТБ ($n = 93$)		
rs4648050	ТТ	25	19,1	0,62 ($p = 0,43$)	0,70 (0,35–1,42)
	ТС	43,75	56,18	2,37 ($p = 0,12$)	1,64 (0,92–2,94)
	СС	31,25	24,72	0,67 ($p = 0,41$)	0,72 (0,37–1,37)
rs4648051	АА	38,94	27,58	2,14 ($p = 0,10$)	0,59 (0,32–1,11)
	АГ	44,22	50,58	0,50 ($p = 0,47$)	1,26 (0,70–2,25)
	ГГ	16,84	21,84	0,44 ($p = 0,50$)	1,38 (0,65–2,89)
rs4648055	ГГ	41,66	28,27	3,14 ($p = 0,07$)	0,552 (0,30–1,01)
	ГА	48,96	51,08	0,02 ($p = 0,88$)	1,08 (0,61–1,92)
	АА	9,38	20,65	3,86 ($p = 0,05$)	2,51 (1,07–5,89)
rs4648058	ГГ	38,54	27,47	2,10 ($p = 0,14$)	0,60 (0,32–1,12)
	ГС	40,62	47,25	0,58 ($p = 0,44$)	1,30 (0,73–2,33)
	СС	20,84	25,28	0,30 ($p = 0,58$)	1,28 (0,64–2,54)
rs4648068	АА	40,62	27,17	3,21 ($p = 0,07$)	0,54 (0,29–1,00)
	АГ	39,58	38,05	0,004 ($p = 0,94$)	0,93 (0,52–1,68)
	ГГ	19,8	34,78	4,60 ($p = 0,03$)	2,16 (1,11–4,18)
rs1609993	ТТ	0	3,27	1,44 ($p = 0,23$)	0
	ТС	11,46	10,87	0,01 ($p = 0,91$)	0,942 (0,38–2,33)
	СС	88,54	85,86	0,10 ($p = 0,74$)	0,786 (0,33–1,85)

Частоты генотипов rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* и результаты исследования ассоциации сформированной панели SNP с ТБ представлены в табл. 3.

Сравнение генотипических частот выявило статистически значимые отличия в отношении двух SNP — rs4648068 ($p = 0,03$) и rs4648055 ($p = 0,05$). По rs4648068, как отмечено выше, нами показаны значимые различия и по данным сопоставления частот аллелей. Исследование продемонстрировано повышенная частота гомозиготного варианта GG, в составе которого находится альтернативный аллель. Что касается rs4648055, то и в этом случае в выборке пациентов с ТБ отмечена более высокая частота гомозиготного генотипа, содержащего альтернативный аллель — АА. Оба генотипа GG*rs4648068 и AA*rs4648055 были отнесены к генотипам этиологической фракции, т. е. их носительство сопряжено с повышенной подверженностью к развитию ТБ при микобактериальном инфицировании. Исследованием установлена статистически значимая связь с ТБ генотипических вариантов AA*rs4648055 (OR = 2,51; $p = 0,05$) и GG*rs4648068 (OR = 2,16; $p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты сопоставления частот альтернативного аллеля с суммарными данными по проектам (ALFA dataset, <https://ncbiinsights.ncbi.nlm.nih.gov/2020/03/26/alfa/>) (табл. 2) указывают на отличия значений, полученных настоящим исследованием для групп населения Сибирского региона, как относительно общемировых значений (Global), так и европеоидных популяций (EUR) по всему спектру исследованных SNP, за исключением rs1609993. Это свидетельствует об особенностях «генетического портрета» русского населения Сибири в отношении изученного комплекса, что необходимо учитывать при проведении метаанализа, организации ассоциативных исследований и определении спектра информативных биомаркеров ТБ.

В настоящем исследовании значимые ассоциативные связи с риском развития ТБ получены для интронных вариантов rs4648055, rs4648068 (табл. 3). При варианте rs4648055 альтернативный аллель А в гомозиготном состоянии повышает риск развития заболевания в два с половиной раза, а в отношении rs4648068 повышение рисков развития заболевания в два раза обусловлено наличием в генотипе альтернативного варианта аллеля Г в гомозиготном состоянии. Также можно отметить наличие тенденции к статистической значимости в отношении протективного эффекта мажорных генотипов GG*rs4648055 (OR = 0,55; $p = 0,07$) и AA*rs4648068 (OR = 0,54; $p = 0,07$).

Отметим, что литературные данные о вкладе rs4648055 и rs4648068 в развитие патологических состояний к настоящему времени немногочисленны и их результаты неоднозначны. В ряде работ сообщается об отсутствии значимых ассоциативных связей rs4648055 и rs4648068 с развитием таких патологических состояний, как рак легкого [17] и ишемическая болезнь сердца [18]. В то же время при исследовании рака головы и шеи у ВПЧ-инфицированных жителей Пакистана для rs4648068 установлена роль аллеля Г в гетеро- и гомозиготном состоянии в повышении риска развития онкологии [19]. При исследовании факторов риска развития рака желудка в популяции ханьцев значимые результаты установлены в отношении аллеля G rs4648068 (OR = 1,43; $p = 0,0001$) [20]. Частоты распределения генотипов в контрольной группе составили АА — 27,71%, АГ — 53,58%, ГГ — 18,71%; в группе пациентов — 22,94%, 45,64%, 31,42%. Частота альтернативного аллеля Г в группе сравнения составила 0,455, а в группе с онкопатологией — 0,542, что сопоставимо с данными, полученными в настоящем исследовании для группы ТБ (0,538). Аналогичные результаты установлены при изучении вклада rs4648055 и rs4648068 в развитие рака яичников в китайской популяции, при этом значимые ассоциации выявлены также только в отношении аллеля G rs4648068 (OR = 1,38; $p = 0,001$), частота которого в группе пациентов составила 0,532, а в группе сравнения — 0,454 [21].

ВЫВОДЫ

К основным результатам исследования можно отнести следующие. Во-первых, получены новые научные данные о частотах rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068, rs1609993 в гене *NFKB1* у русских Сибири. Эти данные позволяют сделать заключение о специфике генетической структуры русского населения, которую необходимо учитывать при проведении ассоциативных исследований. Во-вторых, статистически достоверное отличие аллельных частот rs4648050, rs4648051, rs4648055, rs4648058, rs4648068 в выборке пациентов с туберкулезом легких от общемировых частот и частот, характерных для популяций Европы, свидетельствует о потенциальной информативной значимости сформированной панели SNP, что требует продолжения исследования. В-третьих, выявление ассоциаций между подверженностью ТБ и гомозиготными генотипами по альтернативному

аллелю в отношении rs4648055 и rs4648068 косвенно свидетельствует в пользу гипотезы о модифицирующем влиянии генетического полиморфизма — SNP, локализованных в зоне процессинга в гене *NFKB1*, и его возможном вкладе в эффективность процессинга p105→p50, баланс продуктов гена *NF-kB1* (p105/p50) и регуляцию экспрессии генов-мишеней. Это предположение требует дальнейшего изучения на основе анализа количественного содержания p105 и p50 с параллельным исследованием транскрипционной активности генов-мишеней данного транскрипционного фактора. Выявление и анализ особенностей молекулярных механизмов на популяционном и индивидуальном уровне не только детализируют представления о молекулярных механизмах патогенеза ТБ, но и способствуют совершенствованию диагностических процедур, в том числе с прогнозированием прогрессирования процесса, совершенствованию терапевтических стратегий и поиску путей разработки новых лекарственных препаратов.

Литература

1. Global Tuberculosis Report 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (30.11.2024).
2. Khan PY, Yates TA, Osman M, Warren RM, van der Heijden Y, Padayatchi N, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (3): e77–e88. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
3. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 943545. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943545.
4. Dohal M, Porvaznik I, Solovič I, Mokry J. Advancing tuberculosis management: the role of predictive, preventive, and personalized medicine. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1225438. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1225438.
5. Shabani S, Farnia P, Ghanavi J, Velayati AA, Farnia P. Pharmacogenetic Study of Drugs Affecting Mycobacterium tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2024; 13 (2): 206–12. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_106_24.
6. Aravindan PP. Host genetics and tuberculosis: Theory of genetic polymorphism and tuberculosis. *Lung India*. 2019; 36 (3): 244–52. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_146_15.
7. Abhimanyu Bose M, Giri A, Varma-Basil M. Comparative Genetic Association Analysis of Human Genetic Susceptibility to Pulmonary and Lymph Node Tuberculosis. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (1): 207. DOI: 10.3390/genes14010207.
8. Murugesan H, Sampath P, A VK, R S, Veerasamy A, Ranganathan U, et al. Association of CYP27B1 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis and vitamin D levels. *Gene*. 2024; 927: 148679. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148679.
9. Samimi R, Hosseinpanahi A, Zaboli R, Peymani A, Rouhi S, Ahmadi Gooraji S, et al. Prevalence of Vitamin D Receptor Genes Polymorphisms in People with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2024; 38: 32. DOI: 10.47176/mjiri.38.32.
10. Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology*. 2020; 225 (3): 151951. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.151951.
11. Wang Y, Shi Q, Chen Q, Zhou X, Yuan H, Jia X, et al. Emerging advances in identifying signal transmission molecules involved in the interaction between Mycobacterium tuberculosis and the host. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 956311. DOI: 10.3389/fcimb.2022.956311.
12. Stutz MD, Clark MP, Doerflinger M, Pellegrini M. Mycobacterium tuberculosis: Rewiring host cell signaling to promote infection. *J Leukoc Biol*. 2018; 103 (2): 259–68. DOI: 10.1002/JLB.4MR0717-277R.
13. Gallant J, Heunis T, Beltran C, Schildermans K, Bruijns S, Mertens I, et al. PPE38-Secretion-Dependent Proteins of *M. tuberculosis* Alter NF- κ B Signaling and Inflammatory Responses in Macrophages. *Front Immunol*. 2021; 12: 702359. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702359.
14. Bullen CK, Singh AK, Krug S, Lun S, Thakur P, Srikrishna G, et al. MDA5 RNA-sensing pathway activation by Mycobacterium tuberculosis promotes innate immune subversion and pathogen survival. *JCI Insight*. 2023; 8 (20): e166242. DOI: 10.1172/jci.insight.166242.
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF- κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016; 8 (3): 227–41. DOI: 10.1002/wsbm.1331.
16. Moorthy AK, Savinova OV, Ho JQ, Wang Y-Ya-F, Vu D, Ghosh G. The 20S proteasome processes NF- κ B1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006; 25 (9): 1945–56. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601081.
17. Liu CW, Wu LS, Lin CJ, Wu HC, Liu KC, Lee SW. Association of tuberculosis risk with genetic polymorphisms of the immune checkpoint genes PDCD1, CTLA-4, and TIM3. *PLoS One*. 2024; 19 (5): e0303431. DOI: 10.1371/journal.pone.0303431.
18. Guo XL, Liu XC, Su GB, Zhou CY, Cui QT. Association of NF- κ B1 gene polymorphisms with coronary artery disease in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15038072.
19. Sarwar S, Tareen MU, Sabir M, Sultan A, Malik SA. NF- κ B1 Intronic Region Polymorphisms as Risk Factor for Head and Neck Cancer in HPV-Infected Population from Pakistan. *Curr Mol Med*. 2022; 22 (1): 74–82. DOI: 10.2174/1566524021666210302144344.
20. Hua T, Qinsheng W, Xuxia W, Shuguang Z, Ming Q, Zhenxiong L, et al. Nuclear factor-kappa B1 is associated with gastric cancer in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (28): e279. DOI: 10.1097/MD.0000000000000279.
21. Chen LP, Cai PS, Liang HB. Association of the genetic polymorphisms of *NFKB1* with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (3): 8273–82. DOI: 10.4238/2015.July.27.15.

References

1. Global Tuberculosis Report 2023. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023> (30.11.2024).
2. Khan PY, Yates TA, Osman M, Warren RM, van der Heijden Y, Padayatchi N, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19 (3): e77–e88. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30537-1.
3. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 943545. DOI: 10.3389/fcimb.2022.943545.
4. Dohal M, Porvaznik I, Solovič I, Mokry J. Advancing tuberculosis management: the role of predictive, preventive, and personalized medicine. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1225438. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1225438.
5. Shabani S, Farnia P, Ghanavi J, Velayati AA, Farnia P. Pharmacogenetic Study of Drugs Affecting Mycobacterium tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2024; 13 (2): 206–12. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_106_24.
6. Aravindan PP. Host genetics and tuberculosis: Theory of genetic polymorphism and tuberculosis. *Lung India*. 2019; 36 (3): 244–52. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_146_15.
7. Abhimanyu Bose M, Giri A, Varma-Basil M. Comparative Genetic Association Analysis of Human Genetic Susceptibility to Pulmonary and Lymph Node Tuberculosis. *Genes (Basel)*. 2023; 14 (1): 207. DOI: 10.3390/genes14010207.
8. Murugesan H, Sampath P, A VK, R S, Veerasamy A, Ranganathan U, et al. Association of CYP27B1 gene polymorphisms with pulmonary tuberculosis and vitamin D levels. *Gene*. 2024; 927: 148679. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148679.
9. Samimi R, Hosseinpanahi A, Zabolli R, Peymani A, Rouhi S, Ahmadi Gooraji S, et al. Prevalence of Vitamin D Receptor Genes Polymorphisms in People with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2024; 38: 32. DOI: 10.47176/mjiri.38.32.
10. Ferluga J, Yasmin H, Al-Ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology*. 2020; 225 (3): 151951. DOI: 10.1016/j.imbio.2020.151951.
11. Wang Y, Shi Q, Chen Q, Zhou X, Yuan H, Jia X, et al. Emerging advances in identifying signal transmission molecules involved in the interaction between Mycobacterium tuberculosis and the host. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 956311. DOI: 10.3389/fcimb.2022.956311.
12. Stutz MD, Clark MP, Doerflinger M, Pellegrini M. Mycobacterium tuberculosis: Rewiring host cell signaling to promote infection. *J Leukoc Biol*. 2018; 103 (2): 259–68. DOI: 10.1002/JLB.4MR0717-277R.
13. Gallant J, Heunis T, Beltran C, Schildermans K, Bruijns S, Mertens I, et al. PPE38-Secretion-Dependent Proteins of M. tuberculosis Alter NF- κ B Signalling and Inflammatory Responses in Macrophages. *Front Immunol*. 2021; 12: 702359. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702359.
14. Bullen CK, Singh AK, Krug S, Lun S, Thakur P, Srikrishna G, et al. MDA5 RNA-sensing pathway activation by Mycobacterium tuberculosis promotes innate immune subversion and pathogen survival. *JCI Insight*. 2023; 8 (20): e166242. DOI: 10.1172/jci.insight.166242.
15. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016; 8 (3): 227–41. DOI: 10.1002/wsbm.1331.
16. Moorthy AK, Savinova OV, Ho JQ, Wang VYa-F, Vu D, Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner. *EMBO J*. 2006; 25 (9): 1945–56. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601081.
17. Liu CW, Wu LS, Lin CJ, Wu HC, Liu KC, Lee SW. Association of tuberculosis risk with genetic polymorphisms of the immune checkpoint genes PDCD1, CTLA-4, and TIM3. *PLoS One*. 2024; 19 (5): e0303431. DOI: 10.1371/journal.pone.0303431.
18. Guo XL, Liu XC, Su GB, Zhou CY, Cui QT. Association of NF- κ B1 gene polymorphisms with coronary artery disease in a Han Chinese population. *Genet Mol Res*. 2016; 15 (3). DOI: 10.4238/gmr.15038072.
19. Sarwar S, Tareen MU, Sabir M, Sultan A, Malik SA. NF- κ B1 Intronic Region Polymorphisms as Risk Factor for Head and Neck Cancer in HPV-Infected Population from Pakistan. *Curr Mol Med*. 2022; 22 (1): 74–82. DOI: 10.2174/1566524021666210302144344.
20. Hua T, Qinsheng W, Xuxia W, Shuguang Z, Ming Q, Zhenxiang L, et al. Nuclear factor-kappa B1 is associated with gastric cancer in a Chinese population. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (28): e279. DOI: 10.1097/MD.0000000000000279.
21. Chen LP, Cai PS, Liang HB. Association of the genetic polymorphisms of NFKB1 with susceptibility to ovarian cancer. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (3): 8273–82. DOI: 10.4238/2015.July.27.15.

ПРОДУКТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ БЕЛКОВ КАК МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

М. В. Осиков^{1,2}, Л. А. Эфрос^{1,2}, Л. Ю. Журавлева^{1,2}✉, А. А. Федосов³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Челябинская областная клиническая больница, Челябинск, Россия

³ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

Одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД1) — это хроническая болезнь почек (ХБП). Окислительный стресс (ОС) можно рассматривать как ключевое звено в патогенезе ХБП при СД1, в связи с чем востребовано выявление маркеров редокс-статуса для предотвращения развития и прогрессирования этого заболевания. Целью исследования было провести анализ веществ, образующихся при окислительном повреждении белков, и их связь со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с СД1 при ХБП 1–3 стадий. В исследовании участвовали здоровые люди ($n = 14$), больные СД1 без признаков ХБП ($n = 30$), а также больные СД1 с 1-й стадией ХБП ($n = 60$), 2-й стадией ХБП ($n = 38$) и 3-й стадией ХБП ($n = 31$). Здоровые участники сопоставимы по возрасту и полу с основной группой: мужчин 42,9%, женщин 57,1%, средний возраст $30,6 \pm 4,2$ лет, показатели индекса массы тела, систолического и диастолического артериального давления, липидограммы в пределах нормальных значений. Выявлено, что у больных с СД1 и ХБП 1–3-й стадий в плазме накапливаются ранние и поздние нейтрального и основного характера продукты окислительной модификации белков (ОМБ) в спонтанном режиме по медиане 157%, в металл-индуцированном режиме по медиане 143% в сравнении со здоровыми. Отмечено снижение общего антиоксидантного статуса (ОАС) плазмы на 51% у пациентов с СД1 и ХБП 3-й стадии в сравнении с пациентами СД1 без ХБП. Интегральный показатель функции почек — расчетная СКФ — снижается по мере увеличения продуктов ОМБ в плазме, снижения ОАС. Полученные данные позволяют рассматривать содержание в плазме продуктов ОМБ, ОАС как доступные и информативные методы оценки прогрессирования начальных стадий ХБП у больных с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, прогрессирование хронической болезни почек 1–3-й стадий, окислительная деструкция белков

Вклад авторов: М. В. Осиков, Л. А. Эфрос — планирование исследования, разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи; Л. Ю. Журавлева — сбор данных, статистическая обработка, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи; А. А. Федосов — анализ литературы, интерпретация данных, подготовка черновика рукописи.

Соблюдение этических стандартов: одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 10 июня 2024 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Людмила Юрьевна Журавлева
ул. Воровского, 70 (Медгородок), корпус 8, 454048, г. Челябинск, Россия; milana_1610@mail.ru

Статья получена: 27.01.2025 **Статья принята к печати:** 15.02.2025 **Опубликована онлайн:** 26.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.011

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

OXIDATIVE PROTEIN DESTRUCTION PRODUCTS AS MARKERS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN DIABETES MELLITUS

Osikov MV^{1,2}, Efros LA^{1,2}, Zhuravleva LYu^{1,2}✉, Fedosov AA³

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

³ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Chronic kidney disease (CKD) represents one of the most common complications of type 1 diabetes mellitus (T1D). Oxidative stress (OS) can be considered as a key link of pathogenesis of CKD associated with T1D, therefore, identification of the redox status markers is important for prevention of the development and progression of this disorder. The study aimed to assess the substances generated during oxidative destruction of proteins and their correlation with glomerular filtration rate (GFR) in patients with T1D and stage 1–3 CKD. The study involved healthy individuals ($n = 14$), patients with T1D showing no signs of CKD ($n = 30$), as well as patients with T1D and stage 1 CKD ($n = 60$), stage 2 CKD ($n = 38$), and stage 3 CKD ($n = 31$). Healthy participants were matched to the index group by age and gender: 42.9% were males, 57.1% were females, the average age was 30.6 ± 4.2 years; body mass index, systolic and diastolic blood pressure, lipid profile were within normal. It has been found that patients with T1D and stage 1–3 CKD demonstrate plasma accumulation of early and delayed neutral and base products of oxidative protein modification (OPM): spontaneous 157% based on median, metal-induced 143% based on median relative to healthy individuals. We have revealed a decrease in overall antioxidant status (OAS) of plasma in 51% of patients with T1D and stage 3 CKD compared to patients with T1D without CKD. Estimated GFR, the integral indicator of renal function, decreases with increasing plasma levels of OPM products, decreasing OAS. The data obtained allow us to consider plasma levels of OPM products, OAS as affordable and informative methods to assess progression of early stage CKD in patients with T1D.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, stage 1–3 chronic kidney disease progression, oxidative protein destruction

Author contribution: Osikov MV, Efros LA — study planning, developing the study concept and design, literature review, data interpretation, manuscript draft writing; Zhuravleva LYu — data acquisition, statistical processing, data interpretation, manuscript draft writing; Fedosov AA — literature review, data interpretation, manuscript draft writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 5 dated 10 June 2024).

✉ **Correspondence should be addressed:** Lyudmila Yu. Zhuravleva
Vorovsky, 70 (Medgorodok), str. 8, 454048, Chelyabinsk, Russia; milana_1610@mail.ru

Received: 27.01.2025 **Accepted:** 15.02.2025 **Published online:** 26.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.011

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) представляют собой значительные медико-социальные вызовы, с которыми сталкивается мировое общество. Согласно данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. было зарегистрировано 537 млн человек с СД, что составляло 6% от глобального населения [1]. В России на 1 января 2023 г. на диспансерном учете числилось 4,9 млн пациентов с СД (3,31% населения), из которых 277,1 тысячи имели СД первого типа (СД1), что составляет 5,58%. Наблюдается рост заболеваемости СД1: в 2010 г. было зарегистрировано 146 случаев на 100 тыс. человек, в 2022 г. — 191 случай, с ежегодным увеличением на 2–3% [2]. Диабетическая нефропатия — самое распространенное осложнение, встречающееся у 40% больных с СД1, с вероятностью диагностики 50% через 8–10 лет и 75% через 15–20 лет [3]. Риски развития ХБП при СД1 значительно возрастают при повышении целевых параметров углеводного обмена (HbA1c выше 7%) [4, 5]. Распространенность ХБП среди пациентов с СД1 достигает 25–75% и остается основным микрососудистым осложнением [7, 8]. В глобальном масштабе распространенность ХБП составляет 10–18%, в России — около 11% [9]. Предполагается, что до 2040 г. ХБП станет одной из основных причин сокращения ожидаемой продолжительности жизни [10]. В странах с высоким уровнем дохода затраты на диализ и трансплантацию почек составляют 2–3% от общего бюджета здравоохранения при доле пациентов, получающих такие услуги, менее 0,03% от всего населения [11].

На конференции KDIGO 2022 г. обсуждалась значимость определения факторов риска для профилактики развития и прогрессирования ХБП, в связи с ее растущим воздействием на здоровье населения и здравоохранение, а также существующие пробелы в этой области [12]. Раннее выявление пациентов с ХБП и внедрение современных методов лечения способны существенно снизить потребность в заместительной почечной терапии на поздних стадиях заболевания. Прогрессирование ХБП у лиц с СД1 становится причиной смерти свыше 70% пациентов в течение пяти лет, к тому же ХБП влияет на стоимость лечения СД [13]. Целенаправленные вмешательства у пациентов с начальными стадиями ХБП при СД1 помогают предотвратить ухудшение функции почек и улучшают результаты терапии, что делает регулярный скрининг ХБП необходимым [14]. Понимание молекулярных и клеточных механизмов, способствующих прогрессированию ХБП при СД, является ключевым в разработке эффективных диагностических и терапевтических стратегий [8, 15]. Важное направление — оценка общего антиоксидантного статуса (ОАС) в плазме с помощью спектрофотометрии для мониторинга окислительного стресса (ОС).

Целью исследования было провести анализ веществ, образующихся при окислительном повреждении белков, и определить их связь со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с СД1 при ХБП 1–3-й стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» при ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия, наличие СД1 более 3-х месяцев. Диагноз установлен согласно клиническим

рекомендациям Российского национального медицинского исследовательского центра эндокринологии [16]. Критерии исключения: возраст у мужчин > 60 лет, женщины в периоде постменопаузы; расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ≤ 29 мл/мин/1,73м²; наличие СД2, феохромоцитомы, первичного гиперпаратиреоза, болезни Иценко–Кушинга, акромегалии, гипотиреоза, тиреотоксикоза; наличие артериальной гипертензии до дебюта СД1; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний печени, легких, туберкулеза, ревматологических, аутоиммунных и онкологических заболеваний; наличие воспалительных заболеваний почек, наличие врожденных аномалий почек; наличие активных воспалительных процессов; прием глюкокортикоидов и цитостатиков; прием препаратов витамина D, фосфатбиндеров; беременность; нестандартные размеры тела; наличие параплегии и квадриплегии; острое почечное повреждение; наличие почечного трансплантата.

В группу 1 вошли здоровые люди, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой ($n = 14$), в группу 2 — пациенты с СД1 без ХБП ($n = 30$), в группу 3 — пациенты с СД1 и ХБП ($n = 129$), разделенные по стадиям [17], в том числе с 1-й стадией ХБП (подгруппа 3.1; $n = 60$), 2-й стадией (подгруппа 3.2; $n = 38$), 3-й стадией ХБП (подгруппа 3.3; $n = 31$). Оценку рСКФ проводили по стандартной методике по формуле СКД-ЕР1 (рСКФ) с определением креатинина в сыворотке по стандартным методикам на анализаторах Cobas Integra 400 («Рош», Швейцария) кинетическим колориметрическим методом. Окислительную модификацию белков (ОМБ) анализировали методом спектрофотометрии [18] — по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [19]. ОАС измеряли с использованием тест-системы «В-7501 Общия антиоксидантный статус» («Вектор-Бест», Россия). Результат выражали в ммоль/л. В гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта измеряли оптическую плотность при длинах волн, равных 220 нм (содержание изолированных двойных связей), 232 нм (содержание диеновых конъюгатов, ДК), 278 нм (содержание кетодиенов и сопряженных триенов, КДиСТ), 400 нм (содержание оснований Шиффа, ШО). Относительное содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) выражали в единицах индексов окисления (е. и. о.): E232/E220 (ДК), E278/E220 (КДиСТ) и E400/E220 (ШО). Продукты ОМБ в плазме определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином в спонтанном и металл-зависимом по реакции Фентона (металл-катализируемое окисление, МКО) режимах с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части спектра (λ) и в области видимого (vs) света с расчетом резервно-адаптационного потенциала. Результат выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка (е.е./мг). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel» (Microsoft Corporation, США) и «IBM SPSS Statistics v. 23» (SPSS: An IBM Company, США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильными интервалами (Q_1 ; Q_3) — значение нижнего (25) и верхнего (75) квартилей соответственно. Сравнение количественных данных между группами проводили с помощью непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. С целью определения взаимосвязей показателей использовали

Таблица 1. Расчетная скорость клубочковой фильтрации у больных исследуемых групп в мл/мин/1,73 м² (Ме [Q₁; Q₃])

Группа 1 (n = 14)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (СД+ХБП)			Значения <i>p</i> при условии <i>p</i> < 0,05
		Подгруппа 3.1 (n = 60)	Подгруппа 3.2 (n = 38)	Подгруппа 3.3 (n = 31)	
105,000 [91,000; 118,000]	123,000 [120,000; 134,000]	94,000 [92,000; 126,000]	76,000 [67,000; 78,000]	40,000 [31,000; 58,000]	<i>p</i> ₁₋₂ < 0,001 <i>p</i> _{1-3.1} < 0,001 <i>p</i> _{1-3.2} < 0,001 <i>p</i> _{1-3.3} < 0,001 <i>p</i> _{2-3.1} = 0,016 <i>p</i> _{2-3.2} < 0,001 <i>p</i> _{2-3.3} < 0,001 <i>p</i> _{3.1-3.2} < 0,001 <i>p</i> _{3.1-3.3} < 0,001 <i>p</i> _{3.2-3.3} < 0,001

корреляционный анализ Спирмена, для оценки силы связи — шкалу Чеддока (слабая — от 0,1 до 0,3, умеренная — от 0,3 до 0,5, заметная — от 0,5 до 0,7, высокая — от 0,7 до 0,9, очень высокая — от 0,9 до 1,0). Различия считали статистически значимыми при пороговом уровне значимости *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно была проведена оценка рСКФ в исследуемых группах пациентов (табл. 1). Результаты показали значительное повышение рСКФ в группе 2 по сравнению с группой 1 (по медиане) на 17%, а также снижение на 10% в подгруппе 3.1, на 28% — в подгруппе 3.2 и на 62% — в подгруппе 3.3. Помимо этого, рСКФ была значительно ниже в подгруппах больных 3.1, 3.2, 3.3 по сравнению с группой 2. Значения рСКФ у пациентов в подгруппе 3.2 заочно отличались от таковых в подгруппе 3.1, а у пациентов в подгруппе 3.3 достоверно отличались от значений в подгруппах 3.1 и 3.2. У больных с СД1, в том числе при наличии ХБП, наблюдались следующие изменения содержания продуктов ОМБ в плазме крови: в группе 2 суммарная концентрация продуктов ОМБ в плазме крови была повышена за счет ранних и поздних продуктов нейтрального и основного характера. Пропорциональное увеличение содержания продуктов ОМБ в спонтанном и металл-индуцированном режимах не приводило к значительным изменениям резервно-адаптационного потенциала. Соответственно, ОАС в плазме крови в группе 2 снижался (табл. 2).

Наиболее выраженные изменения были зафиксированы у пациентов группы 2. В подгруппах 3.1, 3.2, 3.3 общая концентрация продуктов оксидативного метаболизма в плазме крови увеличилась благодаря как ранним, так и поздним продуктам нейтрального и основного типа, как в ходе спонтанного, так и металл-индуцированного измерения. Наиболее значительное повышение концентрации продуктов наблюдалось у пациентов в подгруппе 3.3, как в спонтанном режиме (медиана 157% в сравнении с группой 1), так и в металл-индуцированном (медиана 143% в сравнении с группой 1). В подгруппе 3.3 общее количество продуктов оксидативного метаболизма, как ранних, так и поздних, существенно отличалось от значений в группе 2 и подгруппе 3.1. Также было установлено, что резервно-адаптационный потенциал в плазме был снижен в подгруппе 3.1. Кроме этого, ОАС плазмы у больных в группе 3 также снижался: на 19% — в подгруппе 3.1, на 39% — в подгруппе 3.2 и на 51% — в подгруппе 3.3.

Корреляционный анализ был проведен для оценки связи между изменениями показателей ОС и функций почек — рСКФ у пациентов в группе 3 (табл. 3).

У пациентов в группе 2 была обнаружена значимая прямая корреляция с общим уровнем антиоксидантов. Высокая обратная связь наблюдается с общим количеством в плазме продуктов ОМБ, поздними продуктами ОМБ в спонтанном режиме, общим объемом продуктов ОМБ, а также нейтральными продуктами ОМБ в металл-индуцированном тесте; очень высокая обратная связь установлена с содержанием нейтральных и основных продуктов ОМБ в спонтанном тесте, а также основными продуктами ОМБ в металл-индуцированном. У больных в подгруппе 3.1 была выявлена обратная связь с содержанием поздних продуктов ОМБ, в то время как прямая взаимосвязь была с резервно-адаптационным потенциалом и антиоксидантным статусом. В подгруппе 3.2 также наблюдается прямая связь с антиоксидантным статусом, но обратная — с плазменными уровнями поздних продуктов. У пациентов подгруппы 3.3 была отмечена обратная корреляция с различными продуктами ОМБ, как раннего, так и позднего происхождения, а также с нейтральными продуктами. В подгруппе 3.3 наблюдали высокую обратную связь с количеством ранних и поздних продуктов ОМБ. В итоге, количество корреляций между рСКФ и редокс-статусом в плазме увеличивается от группы 2 до подгруппы 3.3, что подтверждает нарастающую значимость этих связей, группа 2 (всего 8, в том числе заметных — 1, высоких — 4, очень высоких — 3) к подгруппе 3.1 (всего 10, в том числе заметных — 4, высоких — 1, очень высоких — 5), к подгруппе 3.2 (всего 10, в том числе заметных — 1, высоких — 3, очень высоких — 6) и, максимально, к подгруппе 3.3 (всего 11, в том числе заметных — 4, высоких — 5, очень высоких — 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование уровня рСКФ показало, что у пациентов в группе 2 отмечалось его повышение. Увеличение рСКФ и гиперфильтрация при этом заболевании с максимальными показателями до 162 мл/мин/1,73 м² были у 10–67% больных. Это явление может быть связано с множеством патогенетических факторов, такими как компенсаторная гипертрофия и гиперфункция почек, возникающими на фоне хронической гипергликемии, а также влиянием воспалительных цитокинов, факторов роста, локального ангиотензина II, дисбалансов вазоактивных веществ, регулирующих кровоток на уровнях пред- и постгломерулярных артериол.

Изменения в реабсорбции натрия, глюкозы и ионов водорода в проксимальных канальцах нефронов также играют роль [20–22]. На сегодняшний день внутриклубочковая гиперфильтрация считается одним из ключевых механизмов для начала и прогрессирования диабетической нефропатии [23, 24].

Таблица 2. Показатели ОМБ и ОАС в плазме у больных исследуемых групп, Ме [Q₁; Q₃]

Показатели	Группа 1	Группа 2 (n = 30)	Группа 3			Значения p при условии p < 0,05
			Подгруппа 3.1 (n = 60)	Подгруппа 3.2 (n = 38)	Подгруппа 3.3 (n = 31)	
S ОМБ, у.е./мг белка	5,956 [5,286; 7,744]	8,443 [7,330; 14,752]	8,561 [5,762; 14,639]	9,500 [8,307; 16,915]	15,319 [13,323; 33,675]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3.1} = 0,044$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,009$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,012$
S АДНФГ, у.е./мг белка	5,735 [5,088; 7,361]	8,069 [7,016; 14,003]	8,205 [5,483; 14,078]	9,124 [7,967; 16,124]	13,755 [12,626; 31,956]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3.1} = 0,044$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,012$ $p_{3.1-3.3} = 0,002$ $p_{3.2-3.3} = 0,016$
S КДНФГ, у.е./мг белка	0,220 [0,198; 0,296]	0,374 [0,314; 0,749]	0,431 [0,297; 0,561]	0,465 [0,372; 0,741]	1,031 [0,564; 1,649]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} < 0,001$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,003$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,002$
S uv, у.е./мг белка	5,862 [5,199; 7,574]	8,291 [7,187; 14,423]	8,396 [5,656; 14,393]	9,346 [8,162; 16,537]	15,064 [12,994; 32,893]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3.1} = 0,044$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,008$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,012$
S vs, у.е./мг белка	0,087 [0,082; 0,122]	0,152 [0,143; 0,329]	0,167 [0,106; 0,246]	0,243 [0,146; 0,378]	0,388 [0,298; 0,782]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,009$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,001$ $p_{3.2-3.3} = 0,009$
S ОМБ МКО, у.е./мг белка	9,660 [9,240; 12,865]	14,303 [11,269; 24,749]	14,225 [12,550; 21,752]	15,155 [13,222; 28,696]	23,498 [18,848; 57,269]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,050$ $p_{3.2-3.3} = 0,009$
S АДНФГ МКО, у.е./мг белка	8,481 [8,235; 11,308]	12,435 [10,002; 21,855]	12,503 [11,029; 19,443]	13,087 [11,243; 24,884]	20,323 [16,572; 49,375]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} = 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,000$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,007$ $p_{3.2-3.3} = 0,009$
S КДНФГ МКО, у.е./ мг белка	1,034 [0,974; 1,556]	1,868 [1,267; 3,414]	1,722 [1,507; 2,309]	2,090 [1,592; 3,812]	3,175 [2,049; 7,895]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,001$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,044$
S uv МКО, у.е./мг белка	8,740 [8,441; 11,618]	12,803 [10,252; 22,393]	12,788 [11,328; 19,872]	13,556 [11,708; 25,301]	21,012 [16,878; 51,153]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,040$ $p_{3.2-3.3} = 0,044$
S vs МКО, у.е./мг белка	0,803 [0,788; 1,247]	1,500 [1,017; 2,668]	1,440 [1,222; 1,883]	1,599 [1,154; 3,395]	2,486 [1,687; 6,116]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3.1} = 0,002$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,044$
РАП, %	39,715 [36,706; 44,284]	37,413 [34,960; 42,280]	36,030 [35,385; 37,722]	37,454 [33,686; 41,064]	41,199 [35,385; 44,320]	$p_{1-3.1} = 0,021$
ОАС, ммоль/л	1,800 [1,610; 1,960]	1,610 [1,470; 1,680]	1,145 [0,980; 1,670]	1,100 [0,780; 1,410]	0,890 [0,800; 1,100]	$p_{1-2} = 0,021$ $p_{1-3.1} = 0,004$ $p_{1-3.2} < 0,001$ $p_{1-3.3} < 0,001$ $p_{2-3.2} = 0,004$ $p_{2-3.3} = 0,002$ $p_{3.1-3.3} = 0,019$

Примечание: представлены суммарные (S) значения содержания продуктов ОМБ в спонтанном и МКО (металл-катализируемом) режимах; АДНФГ — альдегид-динитрофенилгидрозон; КДНФГ — кетон-динитрофенилгидрозон; S uv — уровень карбонильных производных, измеренных в спектре УФ-излучения; S vs — уровень карбонильных производных, измеренных в видимой области спектра; РАП — резервно-адаптационный потенциал.

Таблица 3. Корреляция между рСКФ (мл/мин/1,73 м²) и показателями ОМБ, ПОЛ, ОАС в плазме у больных исследуемых групп

Показатели	Группа 2 (n = 30)	Группа 3		
		Подгруппа 3.1 (n = 60)	Подгруппа 3.2 (n = 38)	Подгруппа 3.3 (n = 31)
S ОМБ, у.е./мг белка	$R = -0,75$ $p = 0,002$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,67$ $p = 0,008$
S АДНФГ, у.е./мг белка	$R = -0,52$ $p = 0,057$	$R = -0,98$ $p < 0,001$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,67$ $p = 0,008$
S КДНФГ, у.е./мг белка	$R = -0,83$ $p < 0,001$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,74$ $p = 0,002$	$R = -0,63$ $p = 0,016$
S uv, у.е./мг белка	$R = -0,91$ $p < 0,001$	$R = -0,98$ $p < 0,001$	$R = -0,99$ $p < 0,001$	$R = -0,60$ $p = 0,023$
S vs, у.е./мг белка	$R = -0,91$ $p < 0,001$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,68$ $p = 0,007$	$R = -0,91$ $p < 0,001$
S ОМБ МКО, у.е./мг белка	$R = -0,83$ $p < 0,001$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,77$ $p < 0,001$
S АДНФГ МКО, у.е./мг белка	$R = -0,46$ $p = 0,102$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,76$ $p < 0,001$
S КДНФГ МКО, у.е./мг белка	$R = -0,53$ $p = 0,050$	$R = -0,58$ $p = 0,028$	$R = -0,84$ $p < 0,001$	$R = -0,72$ $p = 0,004$
S uv МКО, у.е./мг белка	$R = -0,89$ $p < 0,001$	$R = -0,62$ $p = 0,018$	$R = -0,97$ $p < 0,001$	$R = -0,76$ $p < 0,001$
S vs МКО, у.е./мг белка	$R = -0,92$ $p < 0,001$	$R = -0,52$ $p = 0,055$	$R = -0,89$ $p < 0,001$	$R = -0,76$ $p < 0,001$
РАП, %	$R = -0,04$ $p = 0,903$	$R = 0,75$ $p = 0,002$	$R = -0,21$ $p = 0,462$	$R = -0,22$ $p = 0,458$
ОАС, ммоль/л	$R = 0,68$ $p = 0,007$	$R = 0,93$ $p < 0,000$	$R = 0,58$ $p = 0,030$	$R = 0,98$ $p < 0,000$

Примечание: приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (R); статистически значимы связи при $p < 0,05$.

Повышенные уровни продуктов окислительного распада белков, а также снижение антиоксидантного статуса у пациентов с СД1, в том числе с почечной дисфункцией на 1–3 стадиях ХБП, свидетельствуют о влиянии ОС на данную группу. ОС является одним из основных патогенетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ХБП у пациентов с СД. Он возникает из-за избытка активных кислородных форм и производных азота, а также снижения активности антиоксидантной защиты [25]. Ключевые процессы, способствующие образованию активных форм, включают активацию разнообразных изоформ НАДФН-оксидазы (NOX1-NOX5, DUOX1 и DUOX2) в клетках иммунной системы, а также различных форм NO-синтазы (NOS) и других ферментов. При постоянном росте уровня сахара в крови при диабете происходит активация иммунных клеток и связанных процессов, что ведет к избыточному образованию гликированных соединений. Это запускает внутриклеточные сигнальные пути, такие как фосфоинозитид-3-киназа и ядерный фактор каппа В, что, в свою очередь, усиливает воспалительные процессы. В результате происходит повреждение сосудистой стенки и метаболических шунтов, что усугубляет течение диабета, поскольку хроническое воспаление является важным фактором, способствующим осложнениям, например диабетической нефропатии.

Повышение уровня гликированных соединений в крови способствует накоплению токсичных метаболитов, что также усугубляет ОС и приводит к повреждениям клеток и тканей. Кроме того, активирование ядерного фактора каппа В усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL6. Эти молекулы играют ключевую роль в развитии осложнений при диабете, вызывая увеличение болевых ощущений, ухудшение функции органов и другие системные расстройства.

Для минимизации рисков важен контроль глюкозы в крови, который способствует не только улучшению метаболического состояния, но и снижению воспалительных процессов, что в итоге может замедлить развитие диабетических осложнений [26].

Замечено, что при СД увеличена активность изоферментов НАДФН-оксидазы, особенно NOX4 и NOX5, на фоне снижения активности антиоксидантных ферментов, что связано с гипергликемией. Ангиотензин II играет ключевую роль в развитии ОС при диабетической нефропатии, активируя НАДФН-оксидазу. Митохондриальная дисфункция с повышенной активностью комплекса-I, увеличением продукции активных форм кислорода (АФК) также содействует возникновению и ухудшению диабетической нефропатии, однако в меньшей степени по сравнению с НАДФН-оксидазой [15, 27, 28].

ОС и митохондриальная дисфункция действуют как взаимно усиливающие факторы в патогенезе заболевания. При гипергликемии активность цитохрома P450, особенно CYP4A, повышается, что приводит к увеличению синтеза активатора НАДФН-оксидазы — 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты. В доклинических исследованиях было установлено, что снижение экспрессии Nrf2 существенно влияет на общий уровень антиоксидантной активности у пациентов с СД1 и признаками ХБП [15]. Подтверждает значение ОС в патогенезе почечной патологии положительный эффект различных антиоксидантов [26, 30]. Высокий уровень АФК и азота повреждает клеточные структуры и ДНК, вызывает эндотелиальную дисфункцию, воспаление и фиброз [24, 31]. Важность поиска специфических биомаркеров для диагностики и мониторинга диабетической нефропатии обусловлена необходимостью оценки прогрессирования ХБП и рисков.

Учитывая, что ОС выступает значимым фактором в развитии почечной недостаточности при СД, клиницисты концентрируются на лабораторном анализе избытка АФК и азота, а также их метаболитов в доступных биологических жидкостях. Определение АФК и азота представляет сложности из-за их быстрого распада. Поэтому особый интерес представляют методы выявления продуктов окислительного повреждения, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты [15].

Известные маркеры ОС включают малоновый диальдегид, тиобарбитуровую кислоту и конечные продукты гликирования, а также 4-гидроксиноненаль и 8-дезоксигуанозин. Анализ уровней показателей эндогенной интоксикации у больных с СД1 на различных стадиях альбуминурии может помочь в выявлении ранних биомаркеров первичного повреждения почек [24, 32]. Увеличение уровней конъюгированных диенов, кетодиенов и триенов, а также средне-молекулярных пептидов можно наблюдать уже на стадии А1 ХБП 1–3.

В последние годы внимание исследователей к ОС и его роли в патогенезе различных заболеваний, включая ХБП, значительно возросло. В нашем исследовании мы наблюдали выраженные изменения в концентрации продуктов оксидативного метаболизма у пациентов с СД1 без ХБП. Это подтверждают данные других авторов, которые также отмечают, что ОС может быть значительным фактором, способствующим прогрессированию диабетической нефропатии [33]. У пациентов с СД1 и ХБП 1–3-й стадии мы зафиксировали увеличение общей концентрации продуктов оксидативного метаболизма в плазме крови. Это увеличение обнаружено в ходе как спонтанного, так и металл-индуцированного измерения, что согласуется с работами, подчеркивающими, что ОС усиливается при прогрессировании ХБП [34]. Наиболее значительное повышение концентрации продуктов оксидативного метаболизма было зарегистрировано у пациентов СД1 и ХБП 3-й стадии, что может указывать на более выраженные нарушения в антиоксидантной системе и более высокий уровень ОС в этой группе. Подобные результаты были получены и другими авторами [35]. Кроме того, установлено, что пациенты с более тяжелыми стадиями ХБП демонстрируют значительно повышенные уровни маркеров ОС по сравнению с пациентами на ранних стадиях заболевания. Это подчеркивает важность мониторинга ОС как потенциального прогностического маркера для оценки тяжести заболевания и риска прогрессирования ХБП. С учетом того, что ОС может способствовать повреждению клеток и тканей, его мониторинг может стать важным инструментом в клинической практике для своевременного выявления пациентов, находящихся в группе риска [35, 36].

В ходе исследования было установлено, что резервно-адаптационный потенциал плазмы крови значительно снижен в подгруппе пациентов с ХБП 1-й стадии. Это свидетельствует о том, что даже на ранних этапах заболевания наблюдаются изменения в функциональном состоянии плазмы, и может указывать на необходимость более тщательного мониторинга и раннего вмешательства для предотвращения прогрессирования заболевания. Кроме того, анализ уровня ОАС плазмы у больных с различными стадиями ХБП показал значительное снижение этого показателя. В частности, в подгруппе ХБП 1-й стадии ОАС снизился на 19%, в подгруппе ХБП 2-й стадии — на 39%, а в подгруппе ХБП 3-й стадии — на 51%. Эти данные

подчеркивают важность оценки антиоксидантного статуса у пациентов с ХБП, так как снижение ОАС может быть связано с увеличением ОС и ухудшением общего состояния здоровья. Важно учитывать, что ранняя диагностика и адекватное лечение могут существенно повлиять на качество жизни и прогноз таких пациентов. По нашим данным, у пациентов СД1 без ХБП наблюдается значимая прямая корреляция с общим уровнем антиоксидантов. Это может указывать на то, что у таких пациентов антиоксиданты играют важную роль в защите клеток от ОС, который часто возникает при диабете. В исследованиях подчеркивается, что поддержание высокого уровня антиоксидантов может быть критически важным для предотвращения осложнений, связанных с диабетом [33]. Так же отмечено, что высокая обратная связь наблюдается с общим количеством в плазме продуктов ОМБ, особенно с поздними продуктами. Это может свидетельствовать о том, что увеличение уровня окислительных продуктов связано с ухудшением антиоксидантного статуса. По некоторым данным, ОС может приводить к снижению антиоксидантной активности [37], что согласуется с нашими наблюдениями. Согласно нашим результатам, у пациентов с СД1 и различными стадиями ХБП (ХБП 1, ХБП 2 и ХБП 3) имеются разные паттерны корреляций. СД1 и ХБП 1 — обратная связь с поздними продуктами ОМБ, прямая взаимосвязь с резервно-адаптационным потенциалом и антиоксидантным статусом. Это может указывать на то, что на ранних стадиях ХБП еще сохраняется возможность адаптации антиоксидантной системы. СД1 и ХБП 2 — прямая связь с антиоксидантным статусом и обратная с плазменными уровнями поздних продуктов. Это может свидетельствовать о том, что с прогрессированием заболевания антиоксидантная система начинает ослабевать. СД 1 и ХБП 3 — обратная корреляция с различными продуктами ОМБ, как раннего, так и позднего происхождения. Высокая обратная связь с количеством ранних и поздних продуктов ОМБ может указывать на значительное ухудшение ОС и антиоксидантного ответа на этой стадии. Было показано, что прогрессирование ХБП связано с увеличением ОС и снижением антиоксидантной активности [38], что согласуется с нашими данными о корреляции между стадиями ХБП и уровнями окислительных продуктов. Другие авторы, также подтверждают, что пациенты с диабетом и ХБП имеют значительно сниженный антиоксидантный статус, что связано с ухудшением функции почек и повышением уровня окислительных маркеров [39].

Комплексное изучение этих показателей у больных с СД1 на ранних этапах ХБП (1–3-й стадии), а также корреляционный анализ позволяют рассматривать их как перспективные биомаркеры ОС в контексте прогрессирующей диабетической нефропатии [40, 41].

Выводы

Согласно результатам данного исследования, у больных с СД1 и начальными стадиями ХБП в плазме крови накапливаются первичные и вторичные продукты ПОЛ в гептановом и изопропанольном экстракте липидов, ранние и поздние нейтрального и основного характера продукты ОМБ в спонтанном и металл-катализируемом режимах детекции, снижается ОАС плазмы. При СД1 и ранних стадиях ХБП выраженность ОС прогрессирует, достигая максимума на 3-й стадии ХБП. Снижение СКФ (интегрального показателя функции почек) при СД1 и

ранних стадиях ХБП сопровождается увеличением в плазме крови продуктов ПОЛ (вторичных продуктов в изопропанольном экстракте липидов, ранних и поздних нейтральных и основных продуктов ОМБ, определяемых в спонтанном и металл-катализируемом режимах) и ОМБ. Параллельно наблюдается снижение ОАС плазмы крови. Полученные данные позволяют предположить, что продукты ОМБ и ОАС в плазме крови могут быть доступным и информативным методом оценки прогрессирования начальных стадий ХБП у больных с СД1. Изучение этого взаимодействия может открыть новые пути для разработки противовоспалительных

стратегий, способных замедлить прогрессирование ХБП. Разработка алгоритмов предсказания риска развития ХБП на основе ранних маркеров ОС станет важным шагом к успешной профилактике. Обозначенные итоги расширяют информационную базу о влиянии ОС на ХБП при СД1. Представленные результаты расширяют современные представления о роли ОС в патогенезе ХБП у больных СД1, являются предпосылкой для проведения дальнейших исследований, модернизации диагностических и прогностических критериев, совершенствования профилактических и терапевтических мероприятий у больных с СД1 и начальными стадиями ХБП.

Литература

- Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2022 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023; 26 (2): 104–23. DOI:10.14341/DM13035.
- Radia M.M.K. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. Medicina (Kaunas). 2019; 55 (9): 546. DOI:10.3390/medicina55090546.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022; 102 (5S): S1–S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
- Викулова О. К., Елфимова А. Р., Железнякова А. В., Исаков М. А., Шамхалова М. Ш., Шестакова М. В., и др. Калькулятор риска развития хронической болезни почек: новые возможности прогнозирования патологии у пациентов с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2022; 24 (4): 224–33. DOI: 10.26442/20751753.2022.4.201684.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021; 24 (3): 204–2. DOI: 10.14341/DM12759.
- Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (5): 883–90. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-2062>.
- Patidar K, Deng JH, Mitchell CS, Ford Versypt AN. Cross-Domain Text Mining of Pathophysiological Processes Associated with Diabetic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2024; 25 (8): 4503. DOI: 10.3390/ijms25084503.
- Шутов А. М. Хроническая болезнь почек. Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» [Электронный ресурс]. 2022 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: https://www.nmmt.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Шутов_МР%20ХБП%20для%20терапевтов.pdf.
- Tsuchida-Nishiwaki M, Uchida HA, Takeuchi H, Nishiwaki N, Maeshima Y, Saito C, et al. Association of blood pressure and renal outcome in patients with chronic kidney disease; a post hoc analysis of FROM-J study. Sci Rep. 2021; 11 (1): 14990. DOI: 10.1038/s41598-021-94467-z.
- Varkevisser RDM, Mul D, Aanstoot HJ, Wolffenbuttel BHR, van der Klauw MM. Differences in lipid and blood pressure measurements between individuals with type 1 diabetes and the general population: a cross-sectional study. BMJ Open. 2023; 13 (10): 073690. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-073690.
- Eckardt KU, Delgado C, Heerspink HJL, Pecoits-Filho R, Ricardo AC, Stengel B, et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2023; 104 (5): 888–903 DOI: 10.1016/j.kint.2023.05.013.
- Siligato R, Gembillo G, Cernaro V, Torre F, Salvo A, Granese R, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy in Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulonephritis. Front Med (Lausanne). 2020; 7: 563094. DOI: 10.3389/fmed.2020.563094.
- Vyas DA, Eisenstein LG, Jones DS. Hidden in Plain Sight — Reconsidering the Use of Race Correction in Clinical Algorithms. N Engl J Med. 2020; 383 (9): 874–82. DOI: 10.1056/NEJMs2004740.
- Jha R, Lopez-Trevino S, Kankanamalage HR, Jha JC. Diabetes and Renal Complications: An Overview on Pathophysiology, Biomarkers and Therapeutic Interventions. Biomedicines. 2024; 12 (5): 1098. DOI: 10.3390/biomedicines12051098.
- Сахарный диабет 1 типа у взрослых: клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2022 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286_2.
- Хроническая болезнь почек (ХБП): клинические рекомендации. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2021 [дата доступа: 2025 январь 26]. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2.
- Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2017; 32 (3): 449–60. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3002>.
- Fomina MA, Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2017; 32 (3): 449–60. DOI: 10.1002/jbmr.3002.
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. J Am Soc Nephrol. 2017; 28 (4): 1023–39. DOI: 10.1681/ASN.2016060666.
- Kanbay M, Copur S, Guldan M, Ozbek L, Hatipoglu A, Covic A, Mallamaci F, Zoccali C. Proximal tubule hypertrophy and hyperfunction: a novel pathophysiological feature in disease states. Clin Kidney J. 2024; 17 (7): 195. DOI: 10.1093/ckj/sfae195.
- Jin L, Wang X, Liu Y, Xiang Q, Huang R. High levels of blood glycemic indicators are associated with chronic kidney disease prevalence in non-diabetic adults: Cross-sectional data from the national health and nutrition examination survey 2005–2016. J Clin Transl Endocrinol. 2024; 36: 100347. DOI: 10.1016/j.jcte.2024.100347.
- Kanbay M, Copur S, Bakir CN, Covic A, Ortiz A, Tuttle KR. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD. Nephrol Dial Transplant. 2024; 39 (8): 1228–38. DOI: 10.1093/ndt/gfae027.
- Jung CY, Yoo TH. Pathophysiological Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. Diabetes Metab J. 2022; 46 (2): 181–97. DOI: 10.4093/dmj.2021.0329.
- Hassan HA, Ahmed HS, Hassan DF. Free radicals and oxidative

- stress: Mechanisms and therapeutic targets: Review article. *Hum Antibodies*. 2024; 3. DOI: 10.3233/HAB-240011.
26. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13 (4): 455. DOI: 10.3390/antiox13040455.
 27. Król-Kulikowska M, Banasik M, Kepinska M. The Effect of Selected Nitric Oxide Synthase Polymorphisms on the Risk of Developing Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13(7): 838. DOI:10.3390/antiox13070838.
 28. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9 (1): 024067. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024067.
 29. Zhao DM, Zhong R, Wang XT, Yan ZH. Mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy: insights and therapeutic avenues from traditional Chinese medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1429420. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429420.
 30. Mazzieri A, Porcellati F, Timio F, Reboldi G. Molecular Targets of Novel Therapeutics for Diabetic Kidney Disease: A New Era of Nephroprotection. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (7): 3969. DOI: 10.3390/ijms25073969.
 31. Lin W, Shen P, Song Y, Huang Y, Tu S. Reactive Oxygen Species in Autoimmune Cells: Function, Differentiation, and Metabolism. *Front Immunol*. 2021; 12: 635021. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635021>.
 32. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Hojs R. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 925. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9100925>.
 33. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020; 14 (5): 583–600. DOI: 10.1007/s11684-019-0729-1.
 34. Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Окислительный стресс при хронической болезни почек. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 975–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>.
 35. Smith A, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in pathologies. *Journal of Molecular Biology*. 2022; 20 (3).
 36. Johnson B, et al. Therapeutic approaches targeting antioxidant imbalance. *Medical Research Reviews*. 2023; 25 (1).
 37. Цейликман В. Е. О влиянии окислительного стресса на организм человека. *Международный научный журнал*. 2022; 3 (117). Доступно по ссылке: <https://research-journal.org/archive/3-117-2022-march/vliyanie-okislitel'nogo-stressa-na-organizm-cheloveka> (дата обращения: 16.02.2025). DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037.
 38. Лю Дж., Чен С., Бисвас С., Нагари Н., Чу Ю., Чакрабартти С., и др. Окислительный стресс, вызванный глюкозой, и ускоренное старение эндотелиальных клеток опосредованы истощением митохондриальных SIRT6. *Physiol Rep*. 2020; 8: e14331. DOI: 10.14814/phy2.143312020.
 39. Wang C, et al. Reactive oxygen species and their role in cellular signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021; 18 (5).
 40. Walle M, Whittier DE, Frost M, Müller R, Collins CJ. Meta-analysis of Diabetes Mellitus-Associated Differences in Bone Structure Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Curr Osteoporos Rep*. 2022; 20 (6): 398–409. DOI: 10.1007/s11914-022-00755-6.
 41. Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, Kolesnikova L. Diabetic Nephropathy: Significance of Determining Oxidative Stress and Opportunities for Antioxidant Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (15): 12378. DOI: 10.3390/ijms241512378.

References

1. Saharnyj diabet 2 tipa u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. 2022 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupna po ssylke: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2.
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, i dr. Saharnyj diabet v Rossijskoj Federacii: dinamika jepidemiologicheskikh pokazatelej po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta za period 2010–2022 gg. *Saharnyj diabet*. 2023; 26 (2): 104–23. DOI:10.14341/DM13035. Russian.
3. Radia M.M.K. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (9): 546. DOI:10.3390/medicina55090546.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022; 102 (5S): S1–S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
5. Vikulova OK, Elfimova AR, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Shamhalova MSh, Shestakova MV, i dr. Kal'kuljator riska razvitija hronicheskoi bolezni pochek: novye vozmozhnosti prognozirovanija patologii u pacientov s saharnym diabetom. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (4): 224–33. DOI:10.26442/20751753.2022.4.201684. Russian.
6. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Jepidemiologicheskie karakteristiki saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym registra saharnogo diabeta na 01.01.2021. *Saharnyj diabet*. 2021; 24 (3): 204–2. DOI: 10.14341/DM12759. Russian.
7. Perkins BA, Bebu I, de Boer IH, Molitch M, Tamborlane W, Lorenzi G, et al. Risk Factors for Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42 (5): 883–90. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-2062>.
8. Patidar K, Deng JH, Mitchell CS, Ford Versypt AN. Cross-Domain Text Mining of Pathophysiological Processes Associated with Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (8): 4503. DOI: 10.3390/ijms25084503.
9. Shutov AM. Hronicheskaja bolezni' pochek. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Rossijskoe nauchnoe medicinskoe obshhestvo terapevtov» [Jelektronnyj resurs]. 2022 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupno po ssylke: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Shutov_MR%20HBP%20dlja%20terapevtov.pdf. Russian.
10. Tsuchida-Nishiwaki M, Uchida HA, Takeuchi H, Nishiwaki N, Maeshima Y, Saito C, et al. Association of blood pressure and renal outcome in patients with chronic kidney disease; a post hoc analysis of FROM-J study. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 14990. DOI: 10.1038/s41598-021-94467-z.
11. Varkevisser RDM, Mul D, Aanstoot HJ, Wolffenbuttel BHR, van der Klauw MM. Differences in lipid and blood pressure measurements between individuals with type 1 diabetes and the general population: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2023; 13 (10): 073690. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-073690.
12. Eckardt KU, Delgado C, Heerspink HJL, Pecoits-Filho R, Ricardo AC., Stengel B, et al. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2023; 104 (5): 888–903. DOI: 10.1016/j.kint.2023.05.013.
13. Siliqato R, Gembillo G, Cernaro V, Torre F, Salvo A, Granese R, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy in Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 563094. DOI: 10.3389/fmed.2020.563094.
14. Vyas DA, Eisenstein LG, Jones DS. Hidden in Plain Sight — Reconsidering the Use of Race Correction in Clinical Algorithms. *N Engl J Med*. 2020; 383 (9): 874–82. DOI: 10.1056/NEJMms2004740.
15. Jha R, Lopez-Trevino S, Kankanamalage HR, Jha JC. Diabetes and Renal Complications: An Overview on Pathophysiology, Biomarkers and Therapeutic Interventions. *Biomedicines*. 2024; 12 (5): 1098. DOI: 10.3390/biomedicines12051098.
16. Saharnyj diabet 1 tipa u vzroslyh: klinicheskie rekomendacii. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. 2022 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupno po ssylke: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/286_2. Russian.
17. Hronicheskaja bolezni' pochek (HBP): klinicheskie rekomendacii. Rubrikator klinicheskikh rekomendacij. 2021 [data dostupa: 2025 janvar' 26]. Dostupno po ssylke: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2. Russian.
18. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRALCO). *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (3):

- 449–60. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3002>.
19. Fomina MA, Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res*. 2017; 32 (3): 449–60. DOI: 10.1002/jbmr.3002.
 20. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (4): 1023–39. DOI: 10.1681/ASN.2016060666.
 21. Kanbay M, Copur S, Guldan M, Ozbek L, Hatipoglu A, Covic A, Mallamaci F, Zoccali C. Proximal tubule hypertrophy and hyperfunction: a novel pathophysiological feature in disease states. *Clin Kidney J*. 2024; 17 (7): 195. DOI: 10.1093/ckj/sfae195.
 22. Jin L, Wang X, Liu Y, Xiang Q, Huang R. High levels of blood glycemic indicators are associated with chronic kidney disease prevalence in non-diabetic adults: Cross-sectional data from the national health and nutrition examination survey 2005–2016. *J Clin Transl Endocrinol*. 2024; 36: 100347. DOI: 10.1016/j.jcte.2024.100347.
 23. Kanbay M, Copur S, Bakir CN, Covic A, Ortiz A, Tuttle KR. Glomerular hyperfiltration as a therapeutic target for CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2024; 39 (8): 1228–38. DOI: 10.1093/ndt/gfae027.
 24. Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab J*. 2022; 46 (2): 181–97. DOI: 10.4093/dmj.2021.0329.
 25. Hassan HA, Ahmed HS, Hassan DF. Free radicals and oxidative stress: Mechanisms and therapeutic targets: Review article. *Hum Antibodies*. 2024; 3. DOI: 10.3233/HAB-240011.
 26. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13 (4): 455. DOI: 10.3390/antiox13040455.
 27. Król-Kulikowska M, Banasik M, Kepinska M. The Effect of Selected Nitric Oxide Synthase Polymorphisms on the Risk of Developing Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2024; 13(7): 838. DOI:10.3390/antiox13070838.
 28. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9 (1): 024067. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024067.
 29. Zhao DM, Zhong R, Wang XT, Yan ZH. Mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy: insights and therapeutic avenues from traditional Chinese medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1429420. DOI: 10.3389/fendo.2024.1429420.
 30. Mazzieri A, Porcellati F, Timio F, Reboli G. Molecular Targets of Novel Therapeutics for Diabetic Kidney Disease: A New Era of Nephroprotection. *Int J Mol Sci*. 2024; 25 (7): 3969. DOI: 10.3390/ijms25073969.
 31. Lin W, Shen P, Song Y, Huang Y, Tu S. Reactive Oxygen Species in Autoimmune Cells: Function, Differentiation, and Metabolism. *Front Immunol*. 2021; 12: 635021. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635021>.
 32. Vodošek Hojs N, Bevc S, Ekart R, Hojs R. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (10): 925. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9100925>.
 33. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020; 14 (5): 583–600. DOI: 10.1007/s11684-019-0729-1.
 34. Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Okislitel'nyj stress pri hronicheskoj bolezni pochek. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34: 975–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>.
 35. Smith A, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in pathologies. *Journal of Molecular Biology*. 2022; 20 (3).
 36. Johnson B, et al. Therapeutic approaches targeting antioxidant imbalance. *Medical Research Reviews*. 2023; 25 (1).
 37. Cejlikman V. E. O vlijanii okislitel'nogo stressa na organizm cheloveka. *Mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal*. 2022; 3 (117). Dostupno po ssylke: <https://research-journal.org/archive/3-117-2022-march/vliyanie-okislitel'nogo-stressa-na-organizm-cheloveka> (data obrashhenija: 16.02.2025). DOI: 10.23670/IRJ.2022.117.3.037.
 38. Lju Dzh, Chen S, Bisvas S, Nagrani N, Chu Ju, Chakrabarti S, i dr. Okislitel'nyj stress, vyzvannyj gljukozoj, i uskorennoe starenie jendotelial'nyh kletok oposredovany istoshheniem mitohondrial'nyh SIRT5. *Physiol. Rep*. 2020; 8: e14331. DOI: 10.14814/phy2.143312020.
 39. Wang C, et al. Reactive oxygen species and their role in cellular signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2021; 18 (5).
 40. Walle M, Whittier DE, Frost M, Müller R, Collins CJ. Meta-analysis of Diabetes Mellitus-Associated Differences in Bone Structure Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Curr Osteoporos Rep*. 2022; 20 (6): 398–409. DOI: 10.1007/s11914-022-00755-6.
 41. Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, Kolesnikova L. Diabetic Nephropathy: Significance of Determining Oxidative Stress and Opportunities for Antioxidant Therapies. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (15): 12378. DOI: 10.3390/ijms241512378.

ОСОБЕННОСТИ ДАННЫХ БИОИМПЕДАНСОМЕТРИИ И ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

С. В. Власенко, Г. В. Лёвин , Э. А. Османов

Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации, Евпатория, Россия

Оценка функционального состояния мышц у детей с детским церебральным параличом (ДЦП) является важным аспектом для разработки персонализированных реабилитационных программ. Совместное использование биоимпедансометрии (БИМ) и электромиографии (ЭМГ) позволяет оптимизировать методы диагностики и повысить эффективность терапии. Целью работы было провести сравнение группы пациентов с ДЦП ($n = 91$) и здоровых детей ($n = 94$) с помощью БИМ и ЭМГ. Согласно данным БИМ, пациенты были разделены по четырем категориям: А — увеличение доли жировой массы (ДЖМ), уменьшение скелетно-мышечной массы (СММ); В — уменьшение ДЖМ, увеличение СММ; С — увеличение обоих показателей; D — уменьшение обоих показателей. При анализе учитывали половой признак и средний возраст для каждой из групп. Пациенты с ДЦП (М: ДЖМ $p = 0,0001$, СММ $p = 0,0015$; Ж: ДЖМ $p = 0,0003$, СММ $p = 0,0009$) независимо от пола продемонстрировали схожее распределение — большая часть заняла категории С (М — 50%; Ж — 46,9%) и D (М — 32,5%; Ж — 28,1%). Группа здоровых детей (М: ДЖМ $p = 0,0005$, СММ $p = 0,0004$; Ж: $p = 0,0013$, $p = 0,0008$) показала диаметрально противоположную тенденцию — количественное преимущество пациентов мужского пола оказалось у категорий А (34%) и В (34%). В группе женского пола большая часть пациентов оказалась в В (40,4%), на втором месте по количеству пациентов — в С (27,6%), что гораздо ниже, чем в группе детей с ДЦП. Отслеживали также значения фазового угла — достоверная разница ($p < 0,05$) с преимуществом в категориях А и В, независимо от группы и пола. Данные электромиографии также обозначили преимущество категорий А и В при рассмотрении амплитуды турнов. Сделан вывод о наличии функциональных различий скелетной мускулатуры у обозначенных категорий пациентов.

Ключевые слова: дети, ДЦП, мышечная деятельность, биоимпедансометрия, реабилитация, электромиография

Вклад авторов: С. В. Власенко — концепция исследования, разработка методологии, анализ и систематизация экспериментальных данных, интерпретация результатов; Г. В. Лёвин — сбор, систематизация и аккумулирование данных, статистическая обработка, написание и оформление рукописи; Э. А. Османов — сравнительный анализ данных, обобщение результатов, формулировка выводов, редактирование рукописи, работа с графическим материалом.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ РК «НИИ ДКФ и МР» (протокол № 21 от 14 декабря 2022 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие.

 **Для корреспонденции:** Глеб Валерьевич Лёвин
ул. Маяковского, д. 6, г. Евпатория, 297412, Россия; levingv2002@gmail.com

Статья получена: 19.12.2024 **Статья принята к печати:** 18.02.2025 **Опубликована онлайн:** 27.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.012

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

FEATURE OF BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS AND ELECTROMYOGRAPHY DATA IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Vlasenko SV, Lyovin GV , Osmanov EA

Scientific Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Yevpatoria, Russia

Assessment of muscle functional state in children with cerebral palsy (CP) is an important aspect of developing personalized rehabilitation programs. The combined use of bioelectrical impedance analysis (BIA) and electromyography (EMG) makes it possible to optimize the diagnosis methods and improve therapy efficacy. The study aimed to compare groups of patients with CP ($n = 91$) and healthy children ($n = 94$) using BIA and EM. Based on the BIA data the patient were divided into four categories: A — increased body fat percentage (BFP), reduced skeletal muscle mass (SMM); B — decreased BFP, increased SMM; C — increase in both indicators; D — decrease in both indicators. The analysis considered gender and average age of each group. Patients with CP (M: BFP $p = 0.0001$, SMM $p = 0.0015$; F: BFP $p = 0.0003$, SMM $p = 0.0009$), regardless of gender, showed similar distribution: the majority belonged to categories C (M — 50%; F — 46.9%) and D (M — 32.5%; F — 28.1%). The group of healthy people (M: BFP $p = 0.0005$, SMM $p = 0.0004$; F: $p = 0.0013$, $p = 0.0008$) showed the opposite trend: the majority of patients belonged to categories A (34%) and B (34%). In the group of females, the majority of patients belonged to group B (40.4%), group C ranked second based on the number of patients (27.6%), which was considerably lower, than in the group of children with CP. The phase angle values were also traced: there were significant differences ($p < 0.05$) with superiority of categories A and B, regardless of the group and gender. The EMG data also showed superiority of categories A and B when considering turn amplitudes. A conclusion was drawn about the skeletal muscular function differences in the specified categories of patients.

Keywords: children, ICP, muscle activity, bioimpedance, rehabilitation, electromyography

Author contribution: Vlasenko SV — study concept, developing methods, experimental data analysis and systematization, interpretation of the results; Lyovin GV — data acquisition, systematization, and accumulation, statistical processing, manuscript writing and formatting; Osmanov EA — comparative analysis of data, synthesis of the results, drawing conclusions, manuscript editing, dealing with graphics.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the scientific Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation (protocol No. 21 dated 14 December 2022). All the patients submitted the informed consent to participation in the study.

 **Correspondence should be addressed:** Gleb V. Lyovin
Mayakovsky, 6, Yevpatoria, 297412, Russia; levingv2002@gmail.com

Received: 19.12.2024 **Accepted:** 18.02.2025 **Published online:** 27.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.012

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Детский церебральный паралич (ДЦП) — одна из ведущих причин инвалидизации в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований, его распространенность составляет от 1,5 до 4 случаев на 1000 новорожденных [1–2]. ДЦП характеризуется стойкими двигательными нарушениями, вызванными непрогрессирующими поражениями центральной нервной системы в перинатальном периоде. Эти нарушения значительно ограничивают повседневную активность и снижают качество жизни пациентов, что подчеркивает необходимость разработки эффективных подходов к диагностике и реабилитации [3–4].

Одна из ключевых проблем у пациентов с ДЦП — метаболические нарушения, связанные с изменением состава тела. У таких детей часто наблюдается снижение мышечной массы на фоне увеличения жировой ткани, что негативно влияет на общий метаболический статус и затрудняет реабилитацию [5–6]. В связи с этим актуальна разработка методов, позволяющих точно оценить состав тела и выявить ранние признаки метаболических нарушений.

В последние годы биоимпедансный анализ (БИА) широко применяют для оценки состава тела. Этот неинвазивный метод позволяет количественно определить долю жировой и мышечной масс, а также уровень гидратации, что особенно важно для пациентов с ДЦП [7–9]. Преимуществом БИА является его высокая точности и возможности многократного применения без риска для пациента, что позволяет проводить динамический мониторинг изменений состава тела в процессе реабилитации [10–11]. Внедрение БИА в клиническую практику способствует раннему выявлению групп риска и разработке индивидуализированных подходов к лечению [12–13].

Однако существующие методы оценки метаболического статуса у детей с ДЦП часто не учитывают специфику их состояния [14–16]. Внедрение БИА представляет собой инновационный подход, который может повысить точность диагностики и способствовать разработке целенаправленных реабилитационных стратегий.

Таким образом, актуальность проблемы ДЦП, значимость БИА для диагностики метаболических нарушений и инновационный подход к их выявлению подчеркивают необходимость дальнейших исследований в данной области.

Цель исследования — оценка возможностей БИА для выявления метаболических нарушений у детей с ДЦП. Гипотеза заключается в том, что использование БИА позволит не только количественно оценить изменения состава тела, но и проследить особенности метаболических процессов, что может способствовать оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 94 пациента с ДЦП, формы — спастический монопарез, спастическая диплегия, спастический тетрапарез, другие виды ДЦП. Контрольная группа — здоровые дети ($n = 94$).

Критерии включения: возраст 6–16 лет, средний возраст — 10,6 ($\pm 1,19$); отсутствие снижения когнитивных функций. Все участники с диагнозом ДЦП имели I–III уровни по классификации общей двигательной функциональной системы (GMFCS), что указывает на легкие/средние нарушения подвижности и способность стоять и передвигаться без посторонней помощи.

Критерии исключения: отказ пациента участвовать в исследовании; наличие сопутствующих заболеваний

центральной нервной системы; общие противопоказания для проведения реабилитационных процедур; уровень IV по классификации GMFCS, что указывает на серьезные нарушения подвижности и невозможности стоять или ходить без посторонней помощи.

Пациенты были разделены на две группы: 1) дети с ДЦП; 2) здоровые дети. При разделении учитывали гендерный признак.

Всех участников обследовали методом многочастотной биоимпедансометрии (БИМ) с использованием тетраполярных электродов, а также изучали мышцы сгибательной и разгибательной групп предплечья, методом интерференционной электромиографии (иЭМГ), выполненной на аппаратно-программном комплексе Нейро-МВП («Нефрософт», Иваново, Россия). Метод является востребованным инструментом оценки функционального состояния мышц, что позволяет применять его в реабилитационной медицине для более индивидуализированного подхода к назначению процедур и для оценки качества проводимого лечения [17–18]. БИМ представляет собой неинвазивный способ оценки состава тела, который основан на измерении электрического сопротивления тканей [19–20]. Этот метод становится все более актуальным в медицинской реабилитации, особенно для детей с ДЦП, поскольку позволяет получать информацию о распределении жировой и мышечной массы, а также об общем состоянии здоровья [21–22]. Актуальность метода подчеркивается его использованием в качестве вспомогательного инструмента для планирования реабилитационных программ с учетом нутритивного статуса пациента, оценки эффективности назначенных процедур с помощью показателей БИМ, корректировки скрытых проблем с питанием [23–24]. Все это в итоге позволяет максимально персонализировать реабилитационные подходы, улучшая качество жизни и прогнозы пациента. Электромиографию в данном исследовании использовали для объективизации данных БИМ — отмечая изменения в функциональной активности скелетной мускулатуры, можно косвенно судить о правильности интерпретации данных БИМ.

В зависимости от результатов БИМ пациенты были отнесены к следующим подгруппам, с сохранением принадлежности по наличию диагноза.

- Повышение ДЖМ и снижение СММ ($\uparrow\downarrow$)
- Снижение ДЖМ и повышение СММ ($\downarrow\uparrow$)
- Повышение количества ДЖМ и СММ ($\uparrow\uparrow$)
- Снижение ДЖМ и СММ ($\downarrow\downarrow$)

Соответствующие особенности были рассмотрены у здоровых детей, у которых наличествовали следующие группы: 2.A, 2.B, 2.C, 2.D, с приведенными выше особенностями.

Определение снижения и повышения показателей БИА производилось в соответствии с медианными показателями для групп: медиана для группы 1 (М) ДЖМ — 10,36; СММ — 14,27; для группы 1 (Ж) ДЖМ — 7,58; СММ — 15,98; группа 2 (М) ДЖМ — 20,17; СММ — 22,98; группа 2 (Ж) ДЖМ — 26,95; СММ — 16,59. Значения фазового угла в каждой группе служили одним из критериев оценки функциональной состоятельности мышечной ткани [25–27]. Была произведена оценка ИМТ для каждой группы. Полученные перцентильные значения сверяли со стандартными номограммами ВОЗ для соответствующей половой и возрастной категорий [28–30]. Отклонение ИМТ считали значимым при z -score $> 1,1$ и z -score $< -1,1$.

Таблица 1. Показатели БИМ для пациентов с ДЦП мужского пола

Показатель	ДЦП				
	М (n = 62)				
	↕ (n = 5) Средний возраст — 9	↘ (n = 6) Средний возраст — 11,6	↙ (n = 31) Средний возраст — 8,4	↗ (n = 20) Средний возраст — 11,8	p-value
ДЖМ	17,51 (±1,58)	9,55 (±0,77)	4,6 (±1,83)	17,79 (±2,85)	
СММ	11,87 (±0,37)	15,94 (±0,99)	8,37 (±2,31)	22,92 (±4,94)	0,0015
ФУ	7,72 (±0,05)	8,31 (±0,12)	6,16 (±0,09)	6,67 (±0,11)	0,012
ИМТ	22	17,95	15,73	23,8	
Z-score (ИМТ)	0,86	-0,29	-0,93	1,38	

Примечание: ДЦП — детский церебральный паралич; ИМТ — индекс массы тела; ДЖМ — доля жировой массы; СММ — скелетно-мышечная масса; ФУ — фазовый угол.

Статистическую обработку проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

Количественные показатели — среднее арифметическое, стандартное отклонение.

Для оценки распределения — критерий Шапиро–Уилка, тест Левена для оценки гомогенности дисперсий.

Для оценки достоверности — однофакторный дисперсионный анализ, оценка F-распределения, для попарных сравнений использовали поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных БИМ пациентов с ДЦП мужского пола (отличия по возрасту в группах сравнения, $p < 0,0001$) (табл. 1), было установлено преобладание групп с одновременным повышением или снижением исследуемых показателей (А — 8,1%; В — 9,40%; С — 50%; D — 32,5%) (рис. 2) при этом значения фазового угла ($\mu = 7,215$) у групп А (+0,51; +7%) и В (+1,095; 15,17%) выше, чем у С (-1,06; -14,62%) и D (-0,55; -7,55%), что может указывать на несостоятельность скелетной мускулатуры и общую нетренированность организма последних групп, несмотря на более высокую СММ ($\mu = 14,76$) в D-группе (+8,145; +55,23%).

Значимое отклонение ИМТ по z-score наблюдается у категории пациентов с единовременным повышением ДЖМ и СММ, остальные группы сохраняют общность распределения, что отражает невысокую аналитическую функцию ИМТ при оценке нутритивного статуса пациентов.

В группе женского пола (отличия по возрасту в группах, $p < 0,001$) (табл. 2) можно проследить и обозначить общую тенденцию пациентов с ДЦП к распределению большинства пациентов в группы С и D (А — 18,75%; В — 6,25%; С — 46,9%; D — 28,1%), с превалированием лучших оценок фазового угла ($\mu = 7,89$) у групп А (+0,5; +6,1%) и

В (+1,14; 14,5%). При оценке ИМТ также соблюдается склонность к значимому отклонению в группе D, тогда как остальные группы остаются в пределах значений, которые соответствуют референсным перцентильным значениям.

Показатели БИМ группы пациентов мужского пола без ДЦП (отличия в группах, $p < 0,001$) (табл. 3) позволяют выявить диаметрально иную закономерность распределения: количество пациентов в группах А и В преобладает (А — 34%; В — 34%; С — 19,2%; D — 12,8%, что косвенно подтверждает связь лучшего качества ткани при разноименном распределении, так как подобная особенность присуща именно здоровым детям. При этом лучшие результаты измерений фазового угла ($\mu = 6,215$) также сохраняются у групп А (+0,47; +7,48%) и В (+0,71; +11,34%). Оценка ИМТ не позволяет говорить о значимых различиях между группами, оставляя все значения в пределах референсных перцентилей.

Оценка параметров БИМ у группы здоровых пациентов женского пола (отличия в группах сравнения, $p < 0,001$) (табл. 4) показывает незначительное преимущество групп В и С (А — 19,2%; В — 40,4%; С — 27,6%; D — 12,8%), с сохранением склонности к лучшим значениям фазового угла ($\mu = 6,57$) у первых двух групп (А = +0,25; +3,8%; В = +0,52; +7,91%) и, согласно перцентильным таблицам, значимому отклонению ИМТ только в группе D.

Метод интерференционной электромиографии (иЭМГ) позволяет заметить, что амплитуда турнов (Атур) симметрично выше у групп А и В обоих полов (табл. 5). Это позволяет непосредственно судить о функциональной характеристике мышц верхних конечностей и косвенно о состоянии других мышечных групп. Несмотря на более высокие показатели мышечной массы в группе D, значения Атур здесь ниже, чем в первых двух группах. Это может свидетельствовать о том, что увеличение мышечной массы не всегда коррелирует с функциональной активностью

Таблица 2. Показатели БИМ для пациентов с ДЦП женского пола

Показатель	ДЦП				
	Ж (n = 32)				
	↕ (n = 6) 1 Средний возраст — 11	↘ (n = 2) 12 Средний возраст — 12	↙ (n = 15) 8 Средний возраст — 8,4	↗ (n = 9) Средний возраст — 11,55	p-value
ДЖМ	11,51 (±1,47)	3,4 (±0,77)	4,52 (±1,47)	13,03 (±2,47)	
СММ	13,52 (±0,44)	24,8 (±3,05)	8,89 (±2,71)	19,76 (±3,56)	0,0009
ФУ	8,40 (±0,28)	9,03 (±1,01)	7,36 (±0,98)	6,80 (±0,35)	0,023
ИМТ	18,15	15,2	15,06	19,27	
Z-score (ИМТ)	0,63	-0,97	-1,05	1,23	

Примечание: ДЦП — детский церебральный паралич; ИМТ — индекс массы тела; ДЖМ — доля жировой массы; СММ — скелетно-мышечная масса; ФУ — фазовый угол.

Таблица 3. Показатели БИМ для пациентов с ДЦП мужского пола

Показатель	Пациенты без ДЦП				
	М (n = 47)				
	↘ (n = 16) Средний возраст — 11,2	↘ (n = 16) Средний возраст — 11,4	↘ (n = 9) Средний возраст — 10	↗ (n = 6) Средний возраст — 9,4	p-value
ДЖМ	27,04 (±2,44)	15,69 (±1,39)	16,14 (±1,29)	22,13 (±0,90)	0,0005
СММ	17,61 (±1,81)	28,38 (±2,18)	19,25 (±2,07)	26,05 (±0,57)	0,0004
ФУ	6,68 (±0,64)	6,92 (±0,47)	5,45 (±0,83)	5,81 (±0,21)	0,021
ИМТ	18,46	19,54	17,27	18,1	
Z-score (ИМТ)	-0,05	0,75	-0,94	-0,32	

Примечание: ДЦП — детский церебральный паралич; ИМТ — индекс массы тела; ДЖМ — доля жировой массы; СММ — скелетно-мышечная масса; ФУ — фазовый угол.

мышц, подчеркивая важность комплексного подхода к оценке состояния скелетной мускулатуры. Кроме того, так как количество СММ у А и С схоже, активность скелетной мускулатуры выше у группы со смешанными изменениями. Это может указывать на различия в нейромышечной функции и адаптации между этими группами.

Принимая во внимание полученные данные иЭМГ и БИМ, можно сделать вывод о неких структурных и функциональных отличиях скелетной мышечной ткани в группах А и В.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование выявило значимые различия в составе тела и функциональном состоянии скелетной мускулатуры у пациентов с ДЦП по сравнению со здоровыми детьми. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых также отмечены специфические изменения в составе тела у детей с ДЦП, такие как снижение мышечной массы и увеличение

доли жировой ткани [8, 10, 12]. Однако наши результаты дополняют существующие знания, демонстрируя, что эти изменения носят неоднородный характер.

Снижение фазового угла в группах С и D у мальчиков с ДЦП коррелирует с данными иЭМГ, показавшей низкую Атур в этих группах, несмотря на повышенную СММ. Это подтверждает гипотезу о структурно-функциональной диссоциации мышц при ДЦП, описанную в исследованиях [11]. У девочек с ДЦП значения фазового угла были выше, что может быть обусловлено гормональными особенностями и адаптивностью метаболизма.

У здоровых детей распределение по группам (А — 34%, В — 34% у мальчиков; В — 40,4% у девочек) и высокие показатели Атур подтверждают связь разнонаправленных изменений ДЖМ/СММ с лучшим качеством мышц. Это согласуется с концепцией физиологической гетерогенности состава тела в норме [26, 29].

У пациентов женского пола с ДЦП наблюдалась схожая тенденция к распределению в группы С и D, что подтверждает общность метаболических нарушений

Таблица 4. Показатели биоимпедансометрии для пациентов без ДЦП женского пола

Показатель	Пациенты без ДЦП				
	Ж (n = 47)				
	↘ (n = 9) Средний возраст — 10,6	↘ (n = 19) Средний возраст — 10,8	↘ (n = 13) Средний возраст — 11,5	↗ (n = 6) Средний возраст — 10,2	p-value
ДЖМ	37,05 (±4,61)	23,01 (±1,31)	16,76 (±4,56)	32,17 (±3,17)	0,0013
СММ	13,30 (±0,30)	18,39 (±0,59)	13,87 (±1,29)	18,60 (±0,61)	0,0008
ФУ	6,82 (±0,20)	7,09 (±0,69)	6,02 (±1,05)	6,36 (±0,88)	0,019
ИМТ	20,73	18,4	16,1	20,55	
Z-score (ИМТ)	0,83	-0,38	0,73	-1,57	

Примечание: ДЦП — детский церебральный паралич; ИМТ — индекс массы тела; ДЖМ — доля жировой массы; СММ — скелетно-мышечная масса; ФУ — фазовый угол.

Таблица 5. Показатели интерференционной ЭМГ сравниваемых групп

ДЦП (пол)	Группы	Исследуемые мышцы (Атур (мкВ))			
		<i>m. flexor carpi ulnaris</i>		<i>m. extensor digitorum</i>	
		Справа	Слева	Справа	Слева
Мужчины	А	223,05 (±12,20)	242,44 (±6,84)	256,32 (±12,51)	274,04 (±14,65)
	В	270,75 (±22,04)	255,20 (±5,21)	313,74 (±11,27)	301,36 (±13,58)
	С	172,59 (±14,50)	166,07 (±11,98)	212,15 (±10,17)	204,33 (±10,03)
	Д	200,65 (±8,98)	198,84 (±6,39)	221,24 (±6,03)	218,48 (±12,98)
Женщины	А	180,38 (±14,80)	188,96 (±9,20)	201,98 (±9,10)	203,55 (±6,52)
	В	233,26 (±9,45)	240,02 (±8,32)	247,05 (±9,10)	250,24 (±8,07)
	С	139,65 (±5,23)	142,33 (±6,39)	155,03 (±6,71)	159,90 (±11,63)
	Д	128,48 (±7,68)	137,94 (±8,25)	134,35 (±8,99)	148,10 (±10,29)

у детей с ДЦП независимо от пола. Однако у девочек значения фазового угла были выше, чем у мальчиков, что может быть связано с различиями в гормональном фоне и особенностях распределения жировой и мышечной массы.

Обнаруженные различия в составе тела и функциональном состоянии мышц у пациентов с ДЦП могут быть объяснены несколькими механизмами. Во-первых, ограниченная физическая активность и снижение двигательных функций у детей с ДЦП приводят к уменьшению мышечной массы и увеличению доли жировой ткани [14]. Во-вторых, нейромышечные нарушения, характерные для ДЦП, могут вызывать снижение функциональной активности мышц даже при сохранении или увеличении их массы, что подтверждается данными иЭМГ [24]. В-третьих, различия в гормональном фоне и метаболических процессах между мальчиками и девочками могут влиять на распределение жировой и мышечной массы, а также на функциональные характеристики мышц [12].

Ограничения исследования. Одним из ограничений является отсутствие данных о гормональном статусе участников. Для уточнения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с большим количеством участников и учетом дополнительных факторов, таких как уровень физической активности, гормональный статус и особенности питания.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование выявило значимые различия в структурно-функциональных характеристиках мышечной ткани у детей с ДЦП. Это подтверждается данными БИМ, где видно, что гетерогенные по составу мышечной и жировой тканей группы преобладают у здоровых пациентов, а у детей с ДЦП, наоборот, отмечается доминирование гомогенных групп. Особенности фазового угла у представителей изучаемых групп указывают на качественные различия состояния мышц между группами A/B и C/D, что подтверждается отсутствием прямой корреляции между количеством СММ и максимальными значениями фазового угла. Данные иЭМГ для групп А и В демонстрируют более высокую амплитудную активность. Это позволяет подтвердить значимость физиологической гетерогенности организма и опровергает линейную связь «объем – сила». Полученные результаты подчеркивают необходимость включения оценки структурно-метаболического статуса мышц в алгоритмы реабилитации при ДЦП для повышения их эффективности. Перспективным направлением является изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе выявленного дисбаланса между биоэлектрическими параметрами (фазовый угол, иЭМГ) и метаболизмом мышечной ткани. Это позволит разработать целевые методы коррекции мышечной дисфункции при ДЦП.

Литература

- McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, Ehlinger V, Hollung SJ, McConnell, et al. Global CP Prevalence Group. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2022; 64 (12): 1494–506. Available from: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>.
- Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2020; 20 (2): 3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>.
- Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translational pediatrics*. 2020; 9 (Suppl 1): S125–S135. Available from: <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>.
- Panda S, Singh A, Kato H, Kokhanov A. Cerebral Palsy: A Current Perspective. *NeoReviews*. 2024; 25 (6): e350–e360. Available from: <https://doi.org/10.1542/neo.25-6-e350>.
- Jesus AO, Stevenson RD. Optimizing Nutrition and Bone Health in Children with Cerebral Palsy. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2020; 31 (1): 25–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.08.001>.
- Metshein M, Tuulik VR, Tuulik V, Kumm M, Min M, Annus P. Electrical Bioimpedance Analysis for Evaluating the Effect of Pelotherapy on the Human Skin: Methodology and Experiments. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2023; 23 (9): 4251. Available from: <https://doi.org/10.3390/s23094251>.
- Arruda RCBF, Tassitano RM, da Silva Brito AL, de Sousa Martins OS, Cabral PC, de Castro Antunes MM. Physical activity, sedentary time and nutritional status in Brazilian children with cerebral palsy. *Jornal de pediatria*. 2022; 98 (3): 303–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.07.005>.
- Costa A, Martin A, Arreola V, Riera SA, Pizarro A, Carol, et al. Assessment of Swallowing Disorders, Nutritional and Hydration Status, and Oral Hygiene in Students with Severe Neurological Disabilities Including Cerebral Palsy. *Nutrients*. 2021; 13 (7): 2413. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13072413>.
- Savikangas T, Valadão P, Haapala EA, Finni T. Effects of multicomponent exercise intervention on cardiometabolic risk factors in children and young adults with cerebral palsy: a multiple-baseline trial. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. 2024; 16 (1): 219. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13102-024-01006-0>.
- Więch P, Ćwirlej-Sozańska A, Wiśniowska-Szurlej A, Kilian J, Lenart-Domka E, Bejer A, et al. The Relationship Between Body Composition and Muscle Tone in Children with Cerebral Palsy: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 864. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12030864>.
- Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, HiraSing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013; 14 (11): 895–905. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.12061>.
- Snik DAC, de Roos NM. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2021; 64 (3): 101271. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.05.003>.
- Jiang F, Tang S, Eom JJ, Song KH, Kim H, Chung S, et al. Accuracy of Estimated Bioimpedance Parameters with Octapolar Segmental Bioimpedance Analysis. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2022; 22 (7): 2681. Available from: <https://doi.org/10.3390/s22072681>.
- Szkoda L, Szopa A, Kwiecień-Czerwieńiec I, Siwiec A, Domagalska-Szopa M. Body Composition in Outpatient Children with Cerebral Palsy: A Case-Control Study. *International journal of general medicine*. 2023; 16: 281–91. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S393484>.
- Jahan I, Sultana R, Muhit M, Akbar D, Karim T, Al Imam MH, et al. Nutrition Interventions for Children with Cerebral Palsy in Low- and Middle-Income Countries: A Scoping Review. *Nutrients*. 2022; 14 (6): 1211. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14061211>.
- Sørensen SJ, Brekke G, Kok K, Sørensen JL, Born AP, Mølgaard C, et al. Nutritional screening of children and adolescents with cerebral palsy: a scoping review. *Developmental medicine and child neurology*. 2021; 63 (12): 1374–81. Available from: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14981>.
- Friedman JM, van Essen P, van Karnebeek CDM. Cerebral palsy and related neuromotor disorders: Overview of genetic and genomic

- studies. *Molecular genetics and metabolism*. 2022; 137 (4): 399–419. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.11.001>.
18. Alcan V, Zinnuroğlu M. Current developments in surface electromyography. *Turkish journal of medical sciences*. 2023; 53 (5): 1019–31. Available from: <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5667>.
 19. Murakami Y, Honaga K, Kono H, Haruyama K, Yamaguchi T, Tani M, et al. New Artificial Intelligence-Integrated Electromyography-Driven Robot Hand for Upper Extremity Rehabilitation of Patients With Stroke: A Randomized, Controlled Trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2023; 37 (5): 298–306. Available from: <https://doi.org/10.1177/15459683231166939>.
 20. Yamaguchi S, Inami T, Ishida H, Nagata N, Murayama M, Morito A, et al. Bioimpedance analysis for identifying new indicators of exercise-induced muscle damage. *Scientific reports*. 2024; 14 (1): 15299. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66089-8>.
 21. Ward LC, Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2023; 24 (3): 381–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09780-3>.
 22. Uemura K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim MJ, Kurita S, et al. Predictivity of bioimpedance phase angle for incident disability in older adults. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020; 11 (1): 46–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12492>.
 23. Mehra A, Starkoff BE, Nickerson BS. The evolution of bioimpedance analysis: From traditional methods to wearable technology. *Nutrition*. 2024; 129: 112601. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112601>.
 24. Sung WJ, Kim WJ, Hwang Y, Kim JS, Lim SH, Hong BY. Body composition of school-aged children with disabilities. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2020; 62 (8): 962–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/ped.14248>.
 25. Du J, Yu H, Shi P, Fang F. High Precision Portable Bioimpedance Spectrometer for Enhanced Clinical Diagnostics. 2024; 794–9. Available from: <https://doi.org/10.1109/icma61710.2024.10633039>.
 26. Akamatsu Y, Kusakabe T, Arai H, Yamamoto Y, Nakao K, Ikeue K, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022; 13 (1): 180–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12860>.
 27. DiVincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clinical nutrition*. 2021; 40 (5): 3052–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.048>.
 28. Wu H, Ding P, Wu J, Yang P, Tian Y, Zhao Q. Phase angle derived from bioelectrical impedance analysis as a marker for predicting sarcopenia. *Frontiers in nutrition*. 2022; 9: 1060224. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1060224>.
 29. Jaleel A, Chilumula M, Chukkala Satya SG, Singnale P, Telikicherla UR, Pandurangi R. The Assessment of Nutritional Status of Adolescents Aged 15-18 Years Using BMI Cutoffs and BMI Z Scores: A Secondary Analysis of National Family Health Survey-5 (2019-21) Data. *Cureus*. 2024; 16 (5): e59800. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.59800>.
 30. Calcaterra V, Pelizzo G, Cena H. BMI Is a Poor Predictor of Nutritional Status in Disabled Children. What Is the Most Recommended Method for Body Composition Assessment in This Pediatric Population. *Frontiers in pediatrics*. 2019; 7, 226. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00226>.

References

1. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, Ehlinger V, Hollung SJ, McConnell, et al. Global CP Prevalence Group. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2022; 64 (12): 1494–506. Available from: <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>.
2. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2020; 20 (2): 3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>.
3. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translational pediatrics*. 2020; 9 (Suppl 1): S125–S135. Available from: <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>.
4. Panda S, Singh A, Kato H, Kokhanov A. Cerebral Palsy: A Current Perspective. *NeoReviews*. 2024; 25 (6): e350–e360. Available from: <https://doi.org/10.1542/neo.25-6-e350>.
5. Jesus AO, Stevenson RD. Optimizing Nutrition and Bone Health in Children with Cerebral Palsy. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2020; 31 (1): 25–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2019.08.001>.
6. Metshein M, Tuulik VR, Tuulik V, Kumm M, Min M, Annus P. Electrical Bioimpedance Analysis for Evaluating the Effect of Pelotherapy on the Human Skin: Methodology and Experiments. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2023; 23 (9): 4251. Available from: <https://doi.org/10.3390/s23094251>.
7. Arruda RCBF, Tassitano RM, da Silva Brito AL, de Sousa Martins OS, Cabral PC, de Castro Antunes MM. Physical activity, sedentary time and nutritional status in Brazilian children with cerebral palsy. *Jornal de pediatria*. 2022; 98 (3): 303–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.07.005>.
8. Costa A, Martin A, Arreola V, Riera SA, Pizarro A, Carol, et al. Assessment of Swallowing Disorders, Nutritional and Hydration Status, and Oral Hygiene in Students with Severe Neurological Disabilities Including Cerebral Palsy. *Nutrients*. 2021; 13 (7): 2413. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13072413>.
9. Savikangas T, Valadão P, Haapala EA, Finni T. Effects of multicomponent exercise intervention on cardiometabolic risk factors in children and young adults with cerebral palsy: a multiple-baseline trial. *BMC sports science, medicine & rehabilitation*. 2024; 16 (1): 219. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13102-024-01006-0>.
10. Więch P, Ćwirlej-Sozańska A, Wiśniowska-Szurlej A, Kilian J, Lenart-Domka E, Bejer A, et al. The Relationship Between Body Composition and Muscle Tone in Children with Cerebral Palsy: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 864. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12030864>.
11. Talma H, Chinapaw MJ, Bakker B, HiraSing RA, Terwee CB, Altenburg TM. Bioelectrical impedance analysis to estimate body composition in children and adolescents: a systematic review and evidence appraisal of validity, responsiveness, reliability and measurement error. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2013; 14 (11): 895–905. Available from: <https://doi.org/10.1111/obr.12061>.
12. Snik DAC, de Roos NM. Criterion validity of assessment methods to estimate body composition in children with cerebral palsy: A systematic review. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2021; 64 (3): 101271. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.05.003>.
13. Jiang F, Tang S, Eom JJ, Song KH, Kim H, Chung S, et al. Accuracy of Estimated Bioimpedance Parameters with Octapolar Segmental Bioimpedance Analysis. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2022; 22 (7): 2681. Available from: <https://doi.org/10.3390/s22072681>.
14. Szkoda L, Szopa A, Kwiecień-Czerwieńiec I, Siwiec A, Domagalska-Szopa M. Body Composition in Outpatient Children with Cerebral Palsy: A Case-Control Study. *International journal of general medicine*. 2023; 16: 281–91. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S393484>.
15. Jahan I, Sultana R, Muhit M, Akbar D, Karim T, Al Imam MH, et al. Nutrition Interventions for Children with Cerebral Palsy in Low- and Middle-Income Countries: A Scoping Review. *Nutrients*. 2022; 14 (6): 1211. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14061211>.
16. Sørensen SJ, Brekke G, Kok K, Sørensen JL, Born AP, Mølgaard C, et al. Nutritional screening of children and adolescents with cerebral palsy: a scoping review. *Developmental medicine and child neurology*. 2021; 63 (12): 1374–81. Available from: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14981>.
17. Friedman JM, van Essen P, van Karnebeek CDM. Cerebral palsy and related neuromotor disorders: Overview of genetic and genomic studies. *Molecular genetics and metabolism*. 2022; 137 (4): 399–

419. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yimgme.2021.11.001>.
18. Alcan V, Zinnuroğlu M. Current developments in surface electromyography. *Turkish journal of medical sciences*. 2023; 53 (5): 1019–31. Available from: <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5667>.
 19. Murakami Y, Honaga K, Kono H, Haruyama K, Yamaguchi T, Tani M, et al. New Artificial Intelligence-Integrated Electromyography-Driven Robot Hand for Upper Extremity Rehabilitation of Patients With Stroke: A Randomized, Controlled Trial. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2023; 37 (5): 298–306. Available from: <https://doi.org/10.1177/15459683231166939>.
 20. Yamaguchi S, Inami T, Ishida H, Nagata N, Murayama M, Morito A, et al. Bioimpedance analysis for identifying new indicators of exercise-induced muscle damage. *Scientific reports*. 2024; 14 (1): 15299. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66089-8>.
 21. Ward LC, Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2023; 24 (3): 381–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09780-3>.
 22. Uemura K, Doi T, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim MJ, Kurita S, et al. Predictivity of bioimpedance phase angle for incident disability in older adults. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2020; 11 (1): 46–54. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12492>.
 23. Mehra A, Starkoff BE, Nickerson BS. The evolution of bioimpedance analysis: From traditional methods to wearable technology. *Nutrition*. 2024; 129: 112601. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2024.112601>.
 24. Sung WJ, Kim WJ, Hwang Y, Kim JS, Lim SH, Hong BY. Body composition of school-aged children with disabilities. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2020; 62 (8): 962–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/ped.14248>.
 25. Du J, Yu H, Shi P, Fang F. High Precision Portable Bioimpedance Spectrometer for Enhanced Clinical Diagnostics. 2024; 794–9. Available from: <https://doi.org/10.1109/icma61710.2024.10633039>.
 26. Akamatsu Y, Kusakabe T, Arai H, Yamamoto Y, Nakao K, Ikeue K, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022; 13 (1): 180–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12860>.
 27. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clinical nutrition*. 2021; 40 (5): 3052–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.048>.
 28. Wu H, Ding P, Wu J, Yang P, Tian Y, Zhao Q. Phase angle derived from bioelectrical impedance analysis as a marker for predicting sarcopenia. *Frontiers in nutrition*. 2022; 9: 1060224. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1060224>.
 29. Jaleel A, Chilumula M, Chukkala Satya SG, Singnale P, Telikicherla UR, Pandurangi R. The Assessment of Nutritional Status of Adolescents Aged 15-18 Years Using BMI Cutoffs and BMI Z Scores: A Secondary Analysis of National Family Health Survey-5 (2019-21) Data. *Cureus*. 2024; 16 (5): e59800. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.59800>.
 30. Calcaterra V, Pelizzo G, Cena H. BMI Is a Poor Predictor of Nutritional Status in Disabled Children. What Is the Most Recommended Method for Body Composition Assessment in This Pediatric Population. *Frontiers in pediatrics*. 2019; 7, 226. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00226>.

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ КЕРАМИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТОВ

А. Р. Билялов [✉], С. В. Пятницкая, Г. А. Рафикова, В. Н. Акбашев, А. Т. Бикмеев, И. Ш. Ахатов, О. Р. Шангина, С. С. Чугунов, А. А. Тихонов
Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Выбор метода стерилизации керамических имплантов играет ключевую роль, поскольку может оказывать влияние на химические и физико-механические свойства материала и его биосовместимость. Возможное повышение цитотоксичности после стерилизации негативно влияет на остеоинтеграцию. Целью исследования было определить цитотоксичность керамических образцов с пористой структурой после проведения наиболее распространенных методов стерилизации. Методом стереолитографии были подготовлены образцы из гидроксиапатита, трикальцийфосфата и оксида алюминия. Образцы из костного аллогraftа были изготовлены методом DLP. Отжиг проводили при 800 °C и скорости нагрева 3 °C в минуту 4 ч, а спекание при температуре до 1200 °C. Использовали следующие методы стерилизации: автоклавирование при 1 атм, 120 °C, 45 мин; радиационная стерилизация, 25 с поглощенной дозой 25 кГр; плазменно-перекисная стерилизация, 42 мин; стерилизация сухим жаром при 180 °C 60 мин. Цитотоксичность определяли МТТ-тестом с экспозицией в CO₂ инкубаторе 24 ч. Результаты исследования: для ГА высокая пористость увеличивает значения при переходе от автоклавирования (0,1115) к плазменно-перекисной стерилизации (0,2023). Средняя и низкая пористость показывают аналогичное поведение, с пиками при сухожаровой стерилизации (0,4954 и 0,4505). Для ОА характерна высокая жизнеспособность при сухожаровой стерилизации. Результаты для ТКФ стабильны, но при низкой пористости заметен рост после автоклавирования (0,078 до 0,182 при стерилизации сухим жаром). Исследование формирует основу для оптимизации технологии изготовления и методов стерилизации керамических имплантов для обеспечения их высокой биосовместимости.

Ключевые слова: медицинская керамика, 3D-печать, аддитивные технологии, стерилизация, импланты, жизнеспособность клеток, керамика

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда по гранту № 23-15-20042.

Вклад авторов: А. Р. Билялов — концепция исследования, анализ данных, редактирование статьи; С. В. Пятницкая — проведение экспериментальных исследований по оценке цитотоксичности (МТТ-тест), анализ результатов; Г. А. Рафикова — подготовка цифровых моделей и изготовление образцов, анализ механических и биологических свойств материалов; В. Н. Акбашев — проведение экспериментов по стерилизации, анализ влияния методов стерилизации на материалы; А. Т. Бикмеев — математическое моделирование параметров материалов, интерпретация полученных данных; И. Ш. Ахатов — координация работы, общее руководство, редактирование статьи; О. Р. Шангина — анализ пористости и плотности образцов, статистическая обработка данных; С. С. Чугунов — проведение термической обработки и спекания образцов, описание материалов и методов; А. А. Тихонов — оценка микроструктурных изменений с использованием СЭМ, написание раздела «Электронная микроскопия».

✉ **Для корреспонденции:** Азат Ринатович Билялов
ул. Ленина, д. 3, к. 119, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, Россия; azat.bilyalov@gmail.com

Статья получена: 14.12.2024 **Статья принята к печати:** 18.02.2025 **Опубликована онлайн:** 27.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.009

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

THE EFFECT OF STERILIZATION METHODS ON THE CYTOTOXICITY OF CERAMIC MEDICAL IMPLANTS

Bilyalov AR [✉], Piatnitskaia SV, Rafikova GA, Akbashev VN, Bikmeyev AT, Akhatov ISh, Shangina OR, Chugunov SS, Tikhonov AA
Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

The choice of the sterilization method for ceramic implants is critically important, as it can affect the chemical and physico-mechanical properties of the material and its biocompatibility. Higher cytotoxicity, which is a possible side effect of sterilization, hinders osseointegration. This study aimed to determine the cytotoxicity of porous ceramic samples after sterilization using the most common methods. Samples of hydroxyapatite (HA), tricalcium phosphate (TCP), and aluminum oxide (AO) were prepared by stereolithography, and bone allograft samples were made using the DLP method. The annealing lasted for 4 hours, with a peak temperature of 800 °C and the temperature increment of 3 °C per minute; the sintering temperature was up to 1200 °C. We used the following sterilization methods: autoclaving at 1 atmosphere, 120 °C, for 45 minutes; radiation sterilization, 25 seconds with an absorbed dose of 25 kGy; plasma peroxide sterilization, 42 minutes; dry heat sterilization at 180 °C, for 60 minutes. Cytotoxicity was determined with the help of an MTT assay (24-hour exposure in a CO₂ incubator). The results of the study: for HA, high porosity means growth of values in transition from autoclaving (0.1115) to plasma peroxide sterilization (0.2023). Medium and low porosity show similar results, with peaks in dry-heat sterilization (0.4954 and 0.4505). As for for AO, it exhibited high viability when subjected to this method. The TCP samples have shown stable results, but their low-porosity variation had the values growing after autoclaving (0.078 to 0.182, dry-heat sterilization). The study forms the basis for optimizing the ceramic implants manufacturing technology and sterilization methods to ensure their high biocompatibility.

Keywords: medical ceramics, 3D printing, additive technologies, sterilization, implants, cell viability, ceramics

Funding: the work was supported by the Russian Science Foundation under grant No. 23-15-20042.

Author contribution: Bilyalov AR — study conceptualization, data analysis, article editing; Piatnitskaia SV — cytotoxicity evaluation (MTT test), analysis of the results; Rafikova GA — preparation of digital models and sample production, analysis of mechanical and biological properties of materials; Akbashev VN — sterilization experiments, analysis of the effect of sterilization methods on materials; Bikmeyev AT — mathematical modeling of material parameters, interpretation of the data obtained; Akhatov ISh — coordination of work, general guidance, article editing; Shangina OR — analysis of the samples' porosity and density, statistical data processing; Chugunov SS — samples heat treatment and sintering, description of materials and methods; Tikhonov AA — assessment of microstructural changes using SEM, writing the section "Electron microscopy."

✉ **Correspondence should be addressed:** Azat R. Bilyalov
Lenina, 3, ap. 119, 450008, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia; azat.bilyalov@gmail.com

Received: 14.12.2024 **Accepted:** 18.02.2025 **Published online:** 27.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.009

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Пористость и плотность керамических материалов — ключевые параметры, определяющие их механические и биологические свойства. Эти характеристики играют решающую роль в разработке материалов для медицинских имплантатов.

Пористость как показатель количества пустот в материале значительно влияет на его способность взаимодействовать с окружающими тканями [1]. Высокая пористость улучшает биологическую совместимость, создавая условия для инвазии остеогенных клеток и формирования кровеносных сосудов в структуре имплантата [2]. Этот процесс, известный как остеоинтеграция, критически важен для успешного приживления имплантатов. Кроме того, высокая пористость способствует свободной циркуляции биологических жидкостей, что восстанавливает метаболизм в окружающих тканях и ускоряет процесс регенерации кости [3].

Однако высокая пористость имеет недостатки. Она снижает механическую прочность имплантатов, что особенно критично в условиях высоких циклических нагрузок, например, на опорных поверхностях суставов или позвоночнике. В то же время низкая пористость может затруднять остеоинтеграцию, ограничивая развитие костной ткани и замедляя процесс заживления [4].

Плотность отражает степень уплотнения материала и может влиять на механические свойства, такие как прочность, модуль упругости, ударная вязкость, износостойкость, предел текучести и усталость. Материалы с высокой плотностью обычно обладают высокой прочностью, так как в них атомы расположены более плотно, что обеспечивает более сильные межатомные связи. Это делает такие материалы устойчивыми к механическим воздействиям. В то же время монолитность небологических материалов, обладающих высокой прочностью, не позволяет клеткам проникать в объем материала биоинженерных конструкций и, тем самым, может негативно повлиять на биологическую совместимость имплантатов, затрудняя остеоинтеграцию. Для получения управляемых механических свойств имплантов в ряде случаев прибегают к созданию композитных изделий на основе уже изученных и применяемых материалов [5]. Применение композитов и композитных покрытий, представляющих собой смесь исходного металла и биорезорбируемого материала, позволяет не только получить пористую структуру, постепенно заселяемую клетками организма, но и предоставить структурную матрицу для роста костной ткани [6].

Материалы на основе гидроксиапатита (ГА), трикальцийфосфата (ТКФ) и консервированного костного аллогraftа демонстрируют уникальное сочетание механических и биологических свойств, что делает их незаменимыми в реконструктивной и регенеративной медицине. Их пористость играет критическую роль в процессе остеогенеза, создавая оптимальную среду для формирования новой костной ткани и интеграции имплантата с костной структурой. Поверхности керамических имплантов из ГА и ТКФ обладают выраженными остеоиндуктивными свойствами и создают оптимальные условия для адгезии и пролиферации остеогенных клеток. В отличие от костных алло- и ксеноимплантатов, керамика не содержит биологически активных факторов, индуцирующих остеогенез, однако ее микропористая структура способствует формированию костной ткани за счет пассивной остеоиндукции. Остеоиндукция керамики обеспечивается за счет

постепенного высвобождения ионов кальция и фосфатов в окружающую среду, что стимулирует пролиферацию остеобластов и дифференцировку мезенхимных стволовых клеток. Кроме того, механические свойства пористых керамических имплантатов играют важную роль в регенерации костной ткани, обуславливая структурную поддержку для формирования новой кости и васкуляризации. Оптимальный размер пор (100–300 мкм) обеспечивает благоприятные условия для адгезии остеогенных клеток и васкуляризации [7, 8]. В частности, поры оптимальных размеров улучшают взаимодействие материала с костной тканью, что создает условия для формирования новой кости [9].

Остеоиндуктивные свойства материалов характеризуют их способность стимулировать образование новой костной ткани. Биокерамика на основе гидроксиапатита или трикальцийфосфата является высокобиосовместимой и обладает хорошими остеоиндуктивными свойствами, создает структуру, способствующую росту костной ткани по ее поверхности. Но керамика, как правило, не обладает выраженными остеоиндуктивными свойствами, как некоторые другие материалы, и действует скорее, как каркас для костной ткани, обеспечивая механическую поддержку. Аллогенные имплантаты, полученные от доноров того же вида, часто имеют выраженные остеоиндуктивные и остеоиндуктивные свойства. Изделия из этого материала могут включать как минерализованные, так и деминерализованные компоненты, и именно деминерализованные костные аллоимплантаты имеют более выраженные остеоиндуктивные свойства. Ксеноимплантаты, полученные от животных, также могут обладать остеоиндуктивными свойствами, но их остеоиндуктивность ограничена. Из-за различий в клеточных компонентах и белках ксеноимплантаты могут не всегда эффективно взаимодействовать с человеческой костной тканью, что ограничивает их остеоиндуктивный потенциал по сравнению с аллоимплантатами. При этом они могут быть использованы для замещения костной ткани в определенных ситуациях, но с более ограниченными возможностями для стимуляции роста новой кости [10].

Особую роль в обеспечении безопасности и эффективности использования медицинских устройств и имплантатов играет выбор оптимального метода стерилизации. В медицинском арсенале имеется множество методов стерилизации, каждый из которых оказывает различное воздействие на имплантируемые биоматериалы. Физические методы включают тепловую стерилизацию, фильтрацию и применение излучения. Химические методы основаны на использовании химических агентов для уничтожения микроорганизмов. К ним относят газовую и жидкостную стерилизацию [11, 12]. Высокую эффективность показывают комбинированные методы — плазменная стерилизация с применением газообразной перекиси водорода и плазмы, а также стерилизация ультрафиолетовым методом в кислороде [13, 14].

Проводившиеся ранее исследования стерилизации пористых биокерамических материалов показали влияние стерилизации на физико-химические свойства имплантов, но не сравнивают биологический эффект различных видов стерилизации для пористых керамических имплантов [11, 15].

Данное исследование ставит своей целью определение цитотоксичности керамических образцов с пористой структурой после проведения наиболее распространенных

методов стерилизации для дальнейшего улучшения материалов и технологии производства керамических имплантов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изготовление образцов

Подготовка цифровой модели

На первом этапе геометрию образцов разрабатывали в программном обеспечении Компас-3D («АСКОН-Системы проектирования», Россия). Образцы проектировали в виде цилиндров с диаметром 4 мм и высотой 2 мм. Размеры образцов были адаптированы под стандартные планшеты, которые использовали для проведения МТТ-теста (methyl-thiazolyl-tetrazolium), что обеспечило полное соответствие их геометрических параметров нормативным требованиям тестирования. Усадка на этапе термообработки и отжига связующего вещества составляла около 20%, что характерно для керамических материалов при высокотемпературном спекании. На рис. 1 представлена цилиндрическая 3D-модель керамического образца (диаметр 4 мм, высота 2 мм), созданная с учетом усадки 20%, характерной для высокотемпературного спекания керамических материалов.

Печать образцов из гидроксиапатита, трикальцийфосфата и оксида алюминия

Перед началом 3D-печати был проведен предварительный тест полимеризации, который позволил определить такие параметры, как длина волны лазерного излучения и толщина слоя фотополимеризуемой пасты. По результатам теста, были установлены их оптимальные значения, которые использовали в процессе печати. Лазерную стереолитографию изделий из гидроксиапатита, трикальцийфосфата и оксида алюминия осуществляли на установке Ceramaker 900 (3D Ceram Sinto, Франция), для фотополимеризации керамической пасты применяли лазер с длиной волны 355 нм, что обеспечивало высокую точность и однородность структуры образцов (рис. 2).

Очистка образцов

После завершения печати образцы подвергались процессу механической промывки с использованием системы Cerakleaner (3D Ceram Sinto, Франция). На рис. 3 представлены напечатанные образцы, очищенные от остатков неполимеризованной пасты с использованием системы Cerakleaner. Очистка была необходима для удаления остатков неполимеризованной керамической пасты и подготовки образцов к этапу термообработки.

Далее образцы помещали в высокотемпературную печь Kittec CLL15 (KITTEC GmbH, Германия) для отжига при температуре 800 °С. Термообработку осуществляли при скорости нагрева 3 °С в минуту, время экспозиции составило 4 ч. Данные параметры были выбраны с целью обеспечения равномерного прогрева образца, что позволило уменьшить вероятность образования трещин и полностью удалить влагу, а также полимерное связующее.

На заключительном этапе образцы подвергали термообработке и спеканию в лабораторной печи L15/14/C450 производства Nabertherm GmbH (Германия).

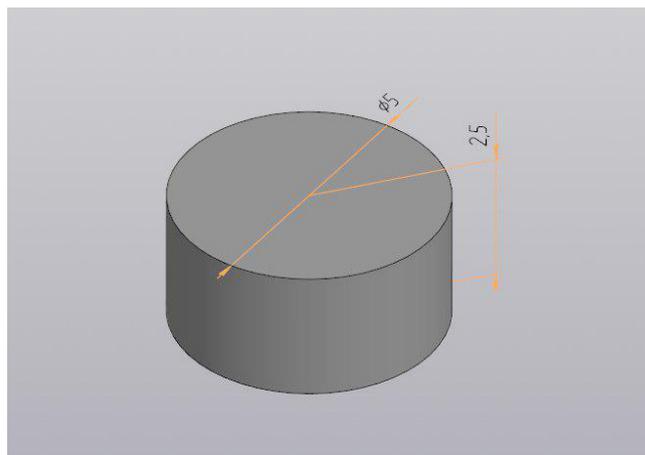


Рис. 1. Цилиндрическая 3D-модель керамических образцов с учетом усадки 20%



Рис. 2. Процесс печати керамических образцов из гидроксиапатита на 3D-принтере Ceramaker 900

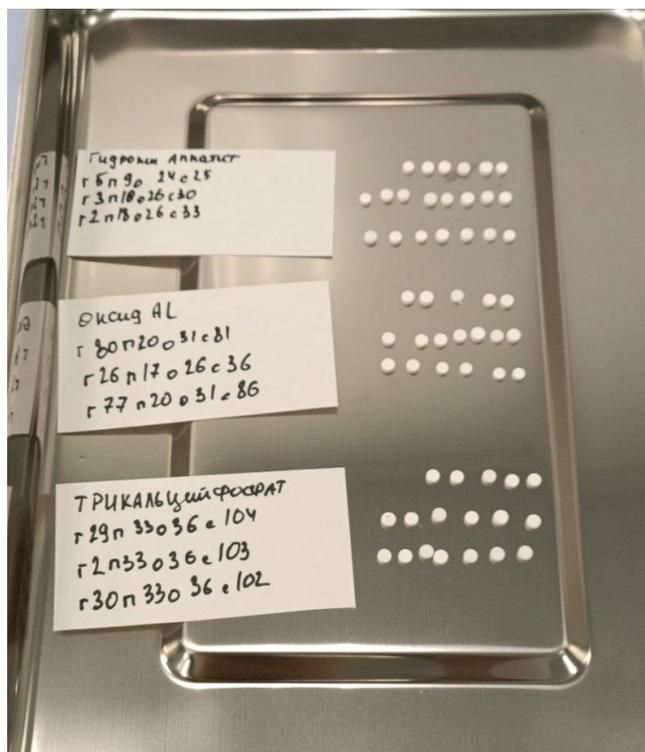


Рис. 3. Изображение керамических образцов, напечатанных на 3D-принтере после этапа механической промывки

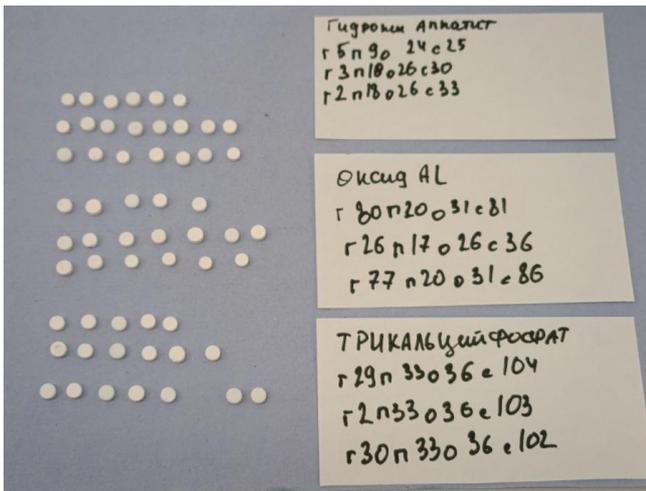


Рис. 4. Керамические образцы из ГА и ТКФ после отжига и спекания

Температурные режимы спекания подбирали индивидуально для каждого типа керамического материала с целью предотвращения нежелательных структурных изменений. Для оксида алюминия (ОА) применяли более высокие температуры, так как этот материал сохраняет свою структуру даже при сильном нагреве. Для трикальцийфосфата (ТКФ) и гидроксиапатита (ГА) использовали более низкие температуры спекания, поскольку при повышенных температурах эти материалы могут изменить свою структуру: ТКФ подвержен фазовым превращениям, а ГА может частично преобразовываться в ТКФ. Учитывая эти особенности, были подобраны оптимальные температурные режимы, что позволило избежать нежелательных изменений и получить три типа керамических образцов с различной пористостью: высокой, средней и низкой [16]. На рис. 4 продемонстрированы финальные образцы, прошедшие термообработку при различных режимах спекания.

Печать образцов из суспензии костного аллогraftа

Для осуществления 3D-печати методом DLP (Digital Light Processing) была подготовлена суспензия из размолотого до фракции 0–5 мкм порошка костного аллогraftа. На 3D-принтере Elegoo Mars 4 (ELEGOO, Китай) из суспензии полимеризовались образцы с толщиной слоя 25 мкм (рис. 5).



Рис. 5. Процесс печати керамических образцов из костного аллогraftа на 3D-принтере Elegoo Mars 4

В результате 3D-печати из костного аллогraftа были получены образцы в формате «зеленого тела». Для получения полноценных образцов проводили двухстадийную термическую обработку. На первой стадии образцы нагревали до температуры 700 °С со скоростью 3 °С/ч. В результате первой стадии термообработки были получены слабоконсолидированные образцы (рис. 6), имеющие высокую пористость (до 42,3%). На второй стадии термообработки образцы были подвергнуты высокотемпературному спеканию при температуре 1300 °С и выдержке 1 ч. Скорость нагрева составляла 120 °С/ч. В результате второй стадии термообработки были получены относительно прочные и плотные образцы.

Определение пористости и плотности

В нашем исследовании параметры пористости и плотности были определены для каждого образца с использованием данных о массе, объеме и теоретической плотности материалов.

Измерение массы: массу каждого образца была измеряли с помощью аналитических весов с точностью до 0,001 г.

Измерение объема: объем образца рассчитывали по его геометрическим параметрам (цилиндрической формы) по формуле:

$$V = \pi \times r^2 \times h,$$

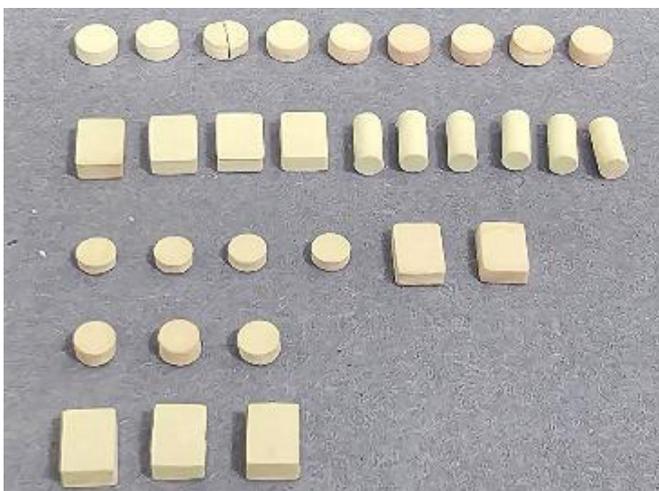
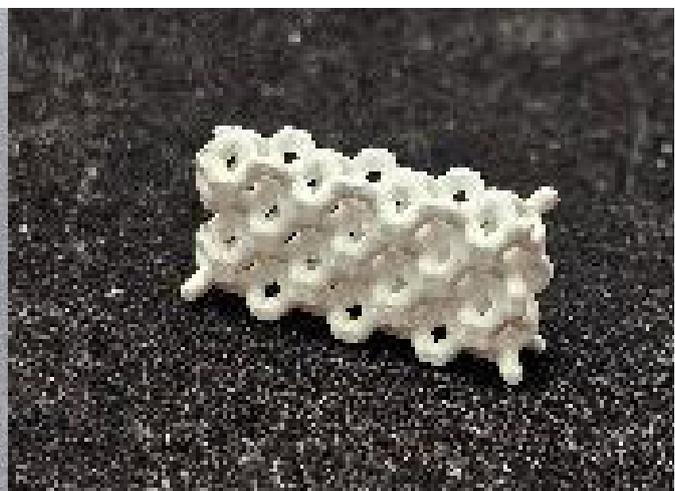


Рис. 6. Керамические образцы из костного аллогraftа после отжига и спекания



Микроструктура аддитивного материала, полученного из гидроксиапатита, трикальцийфосфата и оксида алюминия

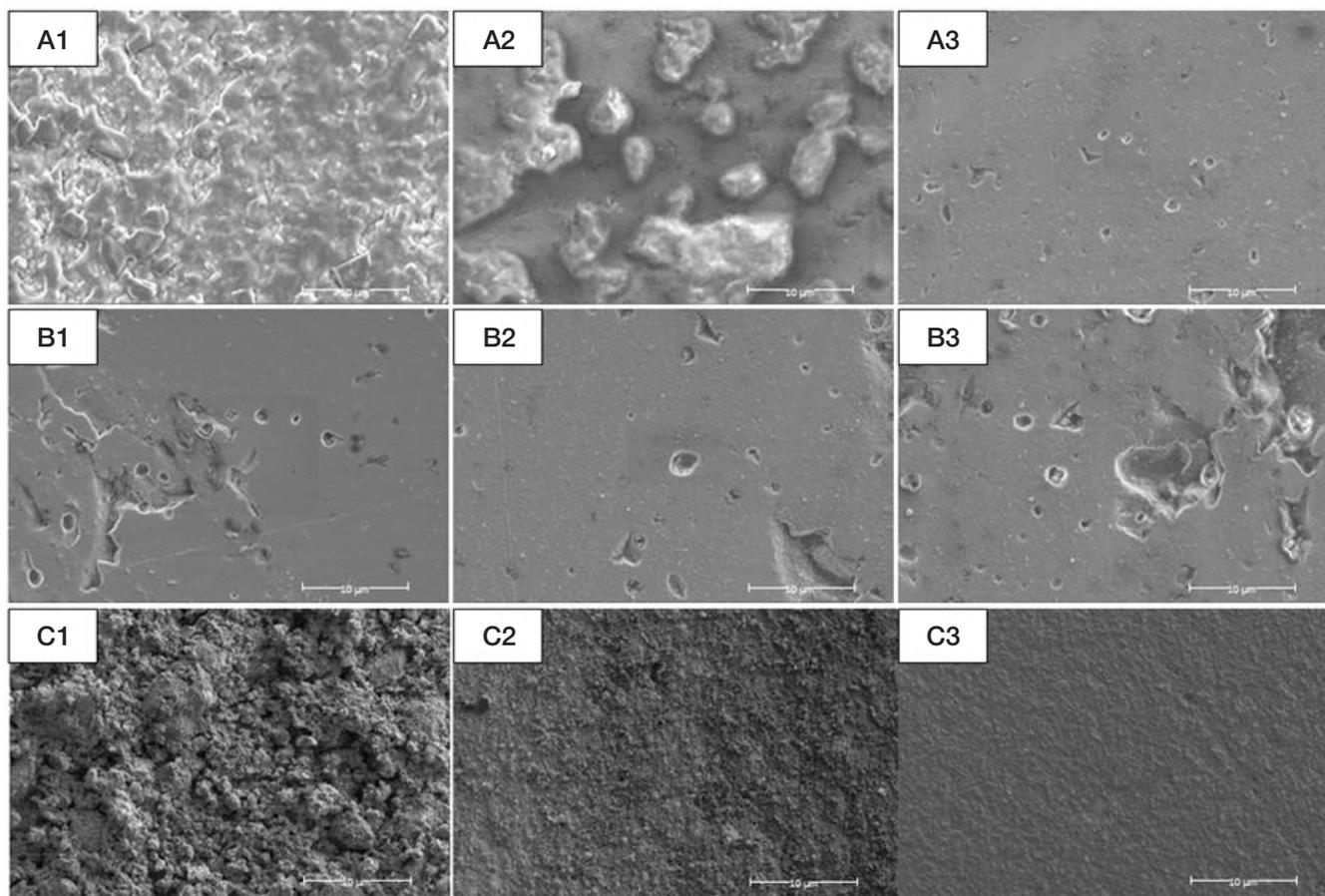


Рис. 7. Микроструктура аддитивного материала, полученного из гидроксиапатита (A1–3), трикальцийфосфата (B1–3), оксида алюминия (C1–3)

где V — объем образца, r — радиус основания цилиндра, а h — высота образца.

Расчет плотности: плотность (ρ образца) каждого образца определяли по формуле:

$$\rho \text{ образца} = \frac{m \text{ образца}}{V \text{ образца}},$$

где m образца — масса образца, V образца — объем образца.

Расчет пористости: пористость (P) определяли по следующей формуле:

$$\text{Пористость (\%)} = \left(1 - \frac{\rho \text{ образца}}{\rho \text{ теоретическая}}\right) \times 100,$$

где ρ теоретическая — это теоретическая плотность материала без пор.

После проведения измерений массы, объема, плотности и пористости образцов было выявлено, что данные параметры демонстрируют значительные вариации в зависимости от типа керамического материала и применяемого режима спекания (см. табл.). Эти изменения обусловлены особенностями фазовых переходов при термообработке, влияющими на степень уплотнения структуры материала и формирование пор.

Электронная микроскопия

Для оценки микроструктуры, среднего размера частиц и степени спекания при различных температурных

режимах использовали метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). Образцы были предварительно подготовлены для исследования путем контролируемого разрушения для получения срезов внутренней структуры, что обеспечило возможность детального анализа микроструктурных изменений после процесса спекания. Исследования проводили на сканирующем электронном микроскопе модели Quattro S (Thermo Fisher Scientific, Нидерланды) при уровне увеличения $\times 10\,000$. Особое внимание было уделено определению среднего размера частиц и степени их уплотнения в процессе спекания (рис. 7).

Метод оценки цитотоксичности

Для оценки цитотоксичности применяли МТТ-тест, который определяет суммарную метаболическую активность живых клеток по способности сукцинатдегидрогеназы митохондрий восстанавливать МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид), имеющий желтую окраску, до темно-фиолетового формазана, кристаллы которого растворяются в диметилсульфоксиде (ДМСО).

Для МТТ теста: клетки разводили до концентрации 50 000 кл./мл и по 200 мкл на лунку высевали в 96-луночный планшет с подготовленными имплантатами или без них, помещали в CO_2 -инкубатор на 24 ч. В процессе раскапывания суспензию перемешивали повторным пипетированием по 3 раза.

Согласно нормативным документам, отрицательный контрольный образец — это материал, который, подвергаясь исследованию в соответствии с настоящим стандартом, не

Таблица. Результаты МТТ-теста для исследуемых материалов с различной пористостью

Положительный контроль 0,025 ± 0,019						
Отрицательный контроль 0,608 ± 0,004						
Отрицательный контроль (аллоплант) 0,881 ± 0,008						
Параметры образцов			Оптическая плотность образцов для разных методов стерилизации			
Материал образцов	Уровень пористости	Значение пористости (%)	Автоклавирование	Поток быстрых электронов	Плазменная стерилизация H ₂ O ₂	Сухой жар
Гидроксиапатит	Высокая	35,11	0,167 ± 0,049	0,096 ± 0,043	0,122 ± 0,024	0,567 ± 0,70
	Средняя	26,91	0,256 ± 0,046	0,440 ± 0,074	0,372 ± 0,050	0,541 ± 0,051
	Низкая	18,33	0,261 ± 0,054	0,427 ± 0,060	0,337 ± 0,046	0,531 ± 0,047
Оксид алюминия	Высокая	56,02	0,064 ± 0,012	0,103 ± 0,003	0,104 ± 0,002	0,333 ± 0,042
	Средняя	22,13	0,058 ± 0,003	0,097 ± 0,005	0,103 ± 0,005	0,372 ± 0,052
	Низкая	10,27	0,105 ± 0,011	0,338 ± 0,021	0,337 ± 0,046	0,433 ± 0,056
Трикальцийфосфат	Высокая	20,34	0,059 ± 0,013	0,098 ± 0,006	0,103 ± 0,000	0,511 ± 0,001
	Средняя	15,57	0,070 ± 0,007	0,073 ± 0,008	0,103 ± 0,000	0,519 ± 0,002
	Низкая	10,69	0,072 ± 0,006	0,130 ± 0,040	0,205 ± 0,002	0,516 ± 0,010
Аллоплант р0468			0,457 ± 0,042	0,616 ± 0,059	0,412 ± 0,054	0,542 ± 0,052
Аллоплант р0476			0,435 ± 0,038	0,494 ± 0,053	0,485 ± 0,048	0,638 ± 0,045
Относительная выживаемость (%)						
Гидроксиапатит	Высокая	35,11	27,67	15,97	20,26	93,82
	Средняя	26,91	42,38	72,85	61,64	89,58
	Низкая	18,33	43,14	70,64	55,79	87,95
Оксид алюминия	Высокая	56,02	10,54	17,05	17,23	55,18
	Средняя	22,13	9,66	16,11	17,1	61,62
	Низкая	10,27	17,38	56,01	55,71	73,29
Трикальцийфосфат	Высокая	20,34	9,77	16,27	17	84,66
	Средняя	15,57	11,59	12,14	17,08	85,84
	Низкая	10,69	11,92	21,5	33,89	85,48
Аллоплант р0468			51,87	69,92	46,77	61,52
Аллоплант р0476			49,38	56,07	55,05	72,42

проявляет цитотоксичности. Положительный контрольный образец — материал, который, подвергаясь исследованию в соответствии с настоящим стандартом, проявляет цитотоксичность, при этом результаты воспроизводимы.

В качестве отрицательного контроля использовали клетку без исследуемых образцов материалов, растущую на полипропилене. Положительным контролем служил раствор ДМСО в конечной концентрации в лунке 10%.

Для каждого материала использовали пять образцов. В качестве контроля реагента использовали три лунки планшета без клеток с полной культуральной средой.

Протокол проведения МТТ-теста

Спустя 24 ч культивирования проводили МТТ-тест. По окончании времени культивирования среду, содержащую сыворотку, заменяли на культуральную среду без сыворотки и добавляли в каждую лунку по 20 мкл раствора МТТ с концентрацией 5 мг/мл в физиологическом растворе до конечной концентрации 0,5 мг/мл. Через 3,5 ч в микроскоп наблюдали интенсивное образование кристаллов формазана. Затем из всех лунок осторожно удаляли среду, не затрагивая дно лунки с клетками и образцами.

Добавляли ДМСО в объеме 100 мкл — половину от объема среды в каждой лунке при культивировании. Через 60 мин окрашенный в пурпурный цвет раствор в объеме 100 мкл переносили в новый 96 луночный планшет в том

же порядке и анализировали в планшетном сканере «Тесап Spark 10М» (Тесап, США) при 530 нм и референсной длине волны 620 нм.

Для оценки жизнеспособности результаты были нормированы путем вычитания среднего значения для контроля реагента. Относительную жизнеспособность оценивали по следующей формуле:

$$Vb = \frac{D_{530} - D_{620}}{\bar{D}_{530} - \bar{D}_{620}} \times 100,$$

где Vb — относительная жизнеспособность, D_{530} — оптическая плотность образца при 530 нм, D_{620} — оптическая плотность образца при 620 нм, \bar{D}_{530} — средняя оптическая плотность при 530 нм для отрицательного контроля, \bar{D}_{620} — средняя оптическая плотность при 620 нм для отрицательного контроля.

Методы стерилизации

Стерилизацию паром под давлением (автоклавирувание) проводили настольным паровым стерилизатором NUT-2540EKA (Tuttnauer, Израиль) при 1 атм., 120 °С, 45 мин.

Радиационную стерилизацию проводили на радиационно-технологическом комплексе на базе линейного резонансного ускорителя ЛУ-7-2 (ФГУП «РФЯЦ — ВНИИЭФ», Россия) в соответствии с технологическим регламентом на радиационную стерилизацию медицинских изделий «Аллоплантаты для хирургии «Аллоплант»

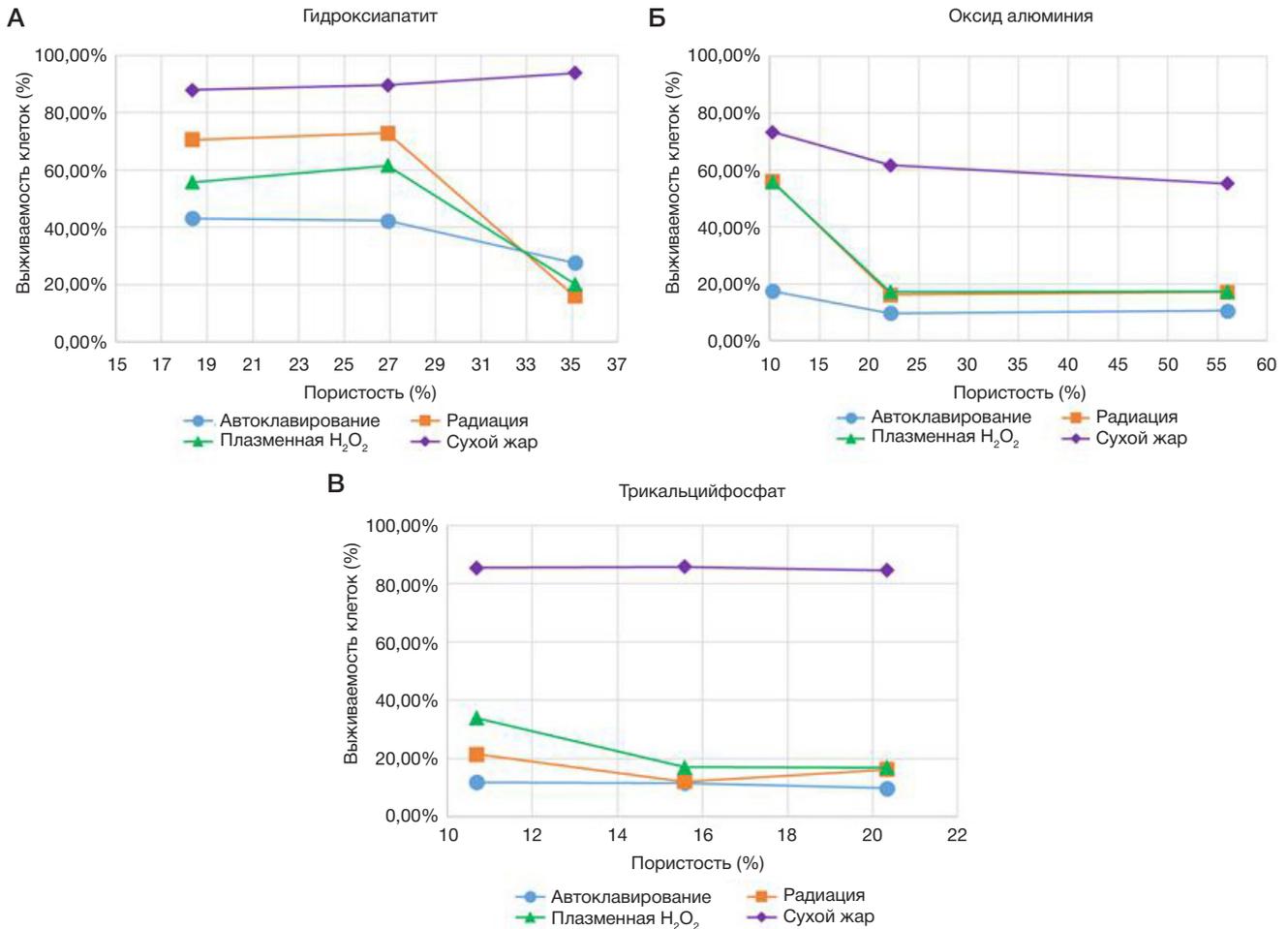


Рис. 8. Зависимость выживаемости клеток в исследуемых образцах от степени пористости при использовании различных методов стерилизации

ТР-119-РС-2007». Развертку пуска осуществляли перпендикулярно направлению движения конвейера с частотой 5 Гц. Скорость движения — 6 мм/с, время облучения — 25 с, поглощенная доза — 25 кГр. Дозиметрию облученных образцов проводили с использованием детекторов поглощенной дозы СО ПД (Ф)-5/50 (ФГУП «ВНИИФТРИ», Россия).

Плазменную стерилизацию с газообразной перекисью водорода проводили на системе STERRAD® 100S (Advanced sterilization products, США), продолжительностью 42 мин.

Стерилизацию сухим жаром проводили в сушильном шкафу Binder FD53 (Binder GmbH, Германия) при 180 °С 60 мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты МТТ-теста демонстрируют, что выживаемость клеток напрямую зависит от метода стерилизации, типа пористости и материала образца.

Представленные в таблице результаты указывают на наибольшую жизнеспособность клеток после стерилизации методом сухого жара. Средняя и низкая пористость, как правило, обеспечивает оптимальные условия для клеточной жизнеспособности, сочетая достаточную площадь для клеточной адгезии и механическую прочность.

Анализ подгрупп указывает, что для имплантов из гидроксиапатита высокая пористость увеличивает значения при переходе от автоклавирования (0,1115) к комбинированной плазменно перекисной стерилизации (0,2023) (рис. 8). Средняя и низкая пористость показывают аналогичное поведение, с пиками при сухожаровой

стерилизации (0,4954 и 0,4505 соответственно). Для оксида алюминия характерны умеренные значения для всех пористостей, с ростом при сухожаре. Результаты теста для трикальцийфосфата относительно стабильны, но при низкой пористости заметен рост после автоклавирования (0,078 до 0,182 при стерилизации сухим жаром).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день нет единого мнения в отношении того, какой из методов стерилизации новых материалов является наиболее безопасным с точки зрения влияния на жизнеспособность клеток при исследовании цитотоксичности [17].

Стерилизация паром под давлением (автоклавирование) является одним из наиболее распространенных методов, который обеспечивает полную деконтаминацию медицинских изделий в короткие сроки, однако материалы имплантов могут быть термо- и барочувствительны. Данный вид обработки применим для металлов и биостекла, для других материалов высока вероятность изменения физико-химических характеристик с последующей потерей эксплуатационных свойств [18].

В нашем исследовании автоклавирование оказало отрицательное влияние на образцы из керамических материалов, что отразилось в снижении жизнеспособности клеток во время МТТ-теста, особенно для материалов с низкой и высокой пористостью. Это, вероятно, связано с модификацией поверхности образцов под действием температуры и давления, затрудняющей клеточную адгезию.

Стерилизация сухим жаром продемонстрировала наибольшую жизнеспособность клеток. Одно из возможных объяснений этого эффекта в том, что происходила элиминация влаги, которая сорбировалась в гигроскопичную структуру пористой керамики из воздуха. Однако данное предположение основано на общих механизмах термического воздействия на импланты и требует дальнейшего подтверждения с помощью материаловедческих методов, таких как рентгенофазовый анализ и газовая хроматография. Нельзя также исключать возможное изменение физических характеристик поверхности образцов после сухожаровой стерилизации, что могло повлиять на адгезию клеток.

Таким образом, метод сухого жара перспективен для стерилизации керамических имплантатов, но для окончательной оценки его влияния на структуру и механические свойства требуются дополнительные исследования. В дальнейшем целесообразно провести анализ микроструктурных изменений и механических характеристик материалов, чтобы подтвердить или опровергнуть влияние стерилизации сухим жаром на их свойства. Воздействие ионизирующего излучения, в частности пучка электронов высокой энергии, может проявляться в виде различных эффектов, таких как образование нано- и субмикроразмеров, кристаллизации аморфного фосфата кальция, рекристаллизации кристаллического гидроксиапатита, фазовых превращений (возможно образование трёхкальциевого фосфата с моноклинной решеткой, а также аморфной фазы). Кроме того, облучение электронами высокой энергии может модифицировать поверхность образца, покрывая ее тонкими наноразмерными частицами CaO, α -Ca₃(PO₄)₂ и гидроксиапатита. Этот метод, несмотря на его эффективность, вызывает вопросы о применимости в случаях, где требуется сохранение точной структуры материала [19].

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что жизнеспособность клеток зависит как от метода стерилизации, так и от степени пористости материала. В то время как стерилизация сухим жаром продемонстрировала более выраженные показатели жизнеспособности клеток, автоклавирующее и поток быстрых электронов оказывали более выраженное негативное влияние. Анализ влияния пористости показал, что зависимость жизнеспособности клеток от этого параметра не является линейной. В некоторых случаях материалы с низкой пористостью демонстрировали более высокую относительную выживаемость клеток, что может быть связано с особенностями клеточной адгезии и взаимодействия с биоматериалом. В то же время средняя пористость обеспечивала оптимальные условия для сочетания механической прочности и клеточной жизнеспособности. Таким образом, выбор метода стерилизации и степени пористости материала должен основываться на комплексном анализе биологических и механических характеристик, с учетом конкретных клинических задач. Дальнейшие исследования, включающие анализ микроструктурных изменений, позволят глубже понять механизмы влияния стерилизации на свойства керамических имплантатов. Степень пористости и выбор метода стерилизации важны в создании пористых керамических имплантов, изготовленных с применением аддитивных технологий. Использование методов 3D-печати позволит создавать персонализированные медицинские изделия с управляемыми физическими, химическими и биологическими свойствами, сочетающими высокую механическую прочность и биосовместимость. Полученные данные формируют основу для дальнейших исследований и разработки керамических материалов с улучшенными свойствами для клинического применения.

Литература

- Naik V, Jain A, Rao R, Naik B. Comparative evaluation of clinical performance of ceramic and resin inlays, onlays, and overlays: A systematic review and meta analysis. *J Conserv Dent.* 2022; 25 (4): 347.
- Abbasi N, Hamlet S, Love RM, Nguyen NT. Porous scaffolds for bone regeneration. *J Sci Adv Mater Devices.* 2020; 5 (1): 1–9.
- Sagdoldina Z, Kot M, Baizhan D, Buitkenov D, Sulyubayeva L. Influence of Detonation Spraying Parameters on the Microstructure and Mechanical Properties of Hydroxyapatite Coatings. *Materials.* 2024; 17 (21): 5390.
- Билялов А. Р., Минасов Б. Ш., Якупов Р. Р., Акбашев В. Н., Рафикова Г. А., Бикмеев А. Т., и др. Использование керамической 3D-печати для задач тканевой инженерии: обзор. *Политравма.* 2023; 1: 89–109.
- Văruț RM, Rotaru LT, Truicu FN, Singer CE, Iulian-Nicolae I, Popescu AIS, et al. Comparative Analysis of Osteointegration in Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Titanium Implants: An In Vivo Rabbit Model Study. *J Funct Biomater.* 2024; 15 (7): 181. DOI: 10.3390/jfb15070181. PMID: 39057303; PMCID: PMC11278386.
- Vilardell AM, et al. Cold spray as an emerging technology for biocompatible and antibacterial coatings: state of art. *J Mater Sci.* 2015; 50: 4441–62.
- de Carvalho ABG, Rahimnejad M, Oliveira RLMS, Sikder P, Saavedra GSFA, Bhaduri SB, et al. Personalized bioceramic grafts for craniomaxillofacial bone regeneration. *Int J Oral Sci.* 2024; 16 (1): 62. DOI: 10.1038/s41368-024-00327-7. PMID: 39482290; PMCID: PMC11528123.
- Zhao C, Liu W, Zhu M, Wu C, Zhu Y. Bioceramic-based scaffolds with antibacterial function for bone tissue engineering: A review. *Bioact Mater.* 2022; 18: 383–98. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.02.010. PMID: 35415311; PMCID: PMC8965760.
- Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater.* 2019; 4: 271–92.
- Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J.* 2001; 10 (Suppl 2): S96–S101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s005860100282>.
- Li X, Guo B, Xiao Y, Yuan T, Fan Y, Zhang X. Influences of the steam sterilization on the properties of calcium phosphate porous bioceramics. *J Mater Sci Mater Med.* 2016; 27 (1): 5.
- Mohapatra S. Sterilization and Disinfection. *Essentials of Neuroanesthesia.* 2017: 929–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-805299-0.00059-2. Epub 2017 Mar 31. PMCID: PMC7158362.
- Adler S, Scherrer M, Daschner FD. Costs of low-temperature plasma sterilization compared with other sterilization methods. *Journal of Hospital Infection.* 1998; 40 (2): 125–34. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(98\)90091-3](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(98)90091-3).
- Philip N, Saoudi B, Crevier MC, Moisan M, Barbeau J, Pelletier J. The respective roles of UV photons and oxygen atoms in plasma sterilization at reduced gas pressure: The case of N₂-O₂ mixtures. *IEEE Transactions on Plasma Science.* 2002; 30 (4 l): 1429–36. <https://doi.org/10.1109/TPS.2002.804203>.
- Guo T, Oztug NAK, Han P, Ivanovski S, Gulati K. Influence of sterilization on the performance of anodized nanoporous titanium implants. *Mater Sci Eng C.* 2021; 130: 112429.
- Богданова Е. А., Скачков В. М., Скачкова О. В., Сабирзянов Н. А. Влияние высоких температур на микроструктуру и свойства

- фторсодержащих материалов на основе гидроксиапатита. Неорганические материалы. 2020; 56 (2): 181–6.
17. Kinnari TJ, Esteban J, Zamora N, Fernandez R, López-Santos C, Yubero F, et al. Effect of surface roughness and sterilization on bacterial adherence to ultra-high molecular weight polyethylene. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16 (7): 1036–41.
 18. Costa L, Luda MP, Trossarelli L, Brach Del Prever EM, Crova M, Gallinaro P. Oxidation in orthopaedic UHMWPE sterilized by gamma-radiation and ethylene oxide. *Biomaterials*. 1998; 19 (7–9): 659–68.
 19. Костюченко А. В., Кочлар Г. С., Иевлев В. М. Эффект электронного облучения в модификации поверхности керамики на основе гидроксиапатита. Неорганические материалы. 2019; 55 (12): 1363–7. DOI 10.1134/S0002337X19120078.

References

1. Naik V, Jain A, Rao R, Naik B. Comparative evaluation of clinical performance of ceramic and resin inlays, onlays, and overlays: A systematic review and meta analysis. *J Conserv Dent*. 2022; 25 (4): 347.
2. Abbasi N, Hamlet S, Love RM, Nguyen NT. Porous scaffolds for bone regeneration. *J Sci Adv Mater Devices*. 2020; 5 (1): 1–9.
3. Sagdoldina Z, Kot M, Baizhan D, Buitkenov D, Sulyubayeva L. Influence of Detonation Spraying Parameters on the Microstructure and Mechanical Properties of Hydroxyapatite Coatings. *Materials*. 2024; 17 (21): 5390.
4. Bilyalov AR, Minasov BSh, Yakupov RR, Akbashev VN, Rafikova GA, Bikmeev AT, i dr. Ispol'zovanie keramicheskoy 3D-pechati dlja zadach tkanevoj inzhenerii: obzor. *Politravma*. 2023; 1: 89–109. Russian.
5. Văruț RM, Rotaru LT, Truicu FN, Singer CE, Iulian-Nicolae I, Popescu AIS, et al. Comparative Analysis of Osteointegration in Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Titanium Implants: An In Vivo Rabbit Model Study. *J Funct Biomater*. 2024; 15 (7): 181. DOI: 10.3390/jfb15070181. PMID: 39057303; PMCID: PMC11278386.
6. Vilardell AM, et al. Cold spray as an emerging technology for biocompatible and antibacterial coatings: state of art. *J Mater Sci*. 2015; 50: 4441–62.
7. de Carvalho ABG, Rahimnejad M, Oliveira RLMS, Sikder P, Saavedra GSFA, Bhaduri SB, et al. Personalized bioceramic grafts for craniomaxillofacial bone regeneration. *Int J Oral Sci*. 2024; 16 (1): 62. DOI: 10.1038/s41368-024-00327-7. PMID: 39482290; PMCID: PMC11528123.
8. Zhao C, Liu W, Zhu M, Wu C, Zhu Y. Bioceramic-based scaffolds with antibacterial function for bone tissue engineering: A review. *Bioact Mater*. 2022; 18: 383–98. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.02.010. PMID: 35415311; PMCID: PMC8965760.
9. Nikolova MP, Chavali MS. Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review. *Bioact Mater*. 2019; 4: 271–92.
10. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001; 10 (Suppl 2): S96–S101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s005860100282>.
11. Li X, Guo B, Xiao Y, Yuan T, Fan Y, Zhang X. Influences of the steam sterilization on the properties of calcium phosphate porous bioceramics. *J Mater Sci Mater Med*. 2016; 27 (1): 5.
12. Mohapatra S. Sterilization and Disinfection. *Essentials of Neuroanesthesia*. 2017: 929–44. DOI: 10.1016/B978-0-12-805299-0.00059-2. Epub 2017 Mar 31. PMCID: PMC7158362.
13. Adler S, Scherrer M, Daschner FD. Costs of low-temperature plasma sterilization compared with other sterilization methods. *Journal of Hospital Infection*. 1998; 40 (2): 125–34. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(98\)90091-3](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(98)90091-3).
14. Philip N, Saoudi B, Crevier MC, Moisan M, Barbeau J, Pelletier J. The respective roles of UV photons and oxygen atoms in plasma sterilization at reduced gas pressure: The case of N₂-O₂ mixtures. *IEEE Transactions on Plasma Science*. 2002; 30 (4 1): 1429–36. <https://doi.org/10.1109/TPS.2002.804203>.
15. Guo T, Oztug NAK, Han P, Ivanovski S, Gulati K. Influence of sterilization on the performance of anodized nanoporous titanium implants. *Mater Sci Eng C*. 2021; 130: 112429.
16. Bogdanova EA, Skachkov VM, Skachkova OV, Sabirzyanov NA. Effect of High Temperatures on the Microstructure and Properties of Fluorine-Containing Hydroxyapatite-Based Materials. *Inorganic Materials*. 2020; 56 (2): 172–7. DOI: 10.1134/S002016852002003X. EDN EMVJVP.
17. Kinnari TJ, Esteban J, Zamora N, Fernandez R, López-Santos C, Yubero F, et al. Effect of surface roughness and sterilization on bacterial adherence to ultra-high molecular weight polyethylene. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16 (7): 1036–41.
18. Costa L, Luda MP, Trossarelli L, Brach Del Prever EM, Crova M, Gallinaro P. Oxidation in orthopaedic UHMWPE sterilized by gamma-radiation and ethylene oxide. *Biomaterials*. 1998; 19 (7–9): 659–68.
19. Kostyuchenko AV, Kochlar GS, Ievlev VM. Electron Irradiation Effect in Surface Modification of Hydroxyapatite Ceramics. *Inorganic Materials*. 2019; 55 (12): 1285–9. DOI: 10.1134/S0020168519120070.

КОГНИТИВНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ОБМАНА В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Е. А. Петраш¹✉, А. А. Лисичкина¹, А. С. Карпенко², В. Б. Никишина¹, А. И. Полонец¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия² Московский государственный институт международных отношений (университет) Министерства иностранных дел Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность предлагаемого исследования обусловлена необходимостью поиска путей снижения уязвимости лиц пожилого и старческого возраста к обману и мошенническим действиям. Целью исследования было оценить когнитивные корреляты распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте. Объем выборки составил 87 испытуемых пожилого и старческого возраста (60–89 лет) — 38 мужчин и 49 женщин. Использовали методику MoCA (Montreal Cognitive Assessment); тест Салли–Энн; Pragmatic intervention short stories Winner's Task; экспериментальную методику Read the Mind in the eye (RMET); шкалу самооценки Дембо–Рубинштейн; шкалу самооценки доверия. На основании полученных результатов исследования выявлены когнитивные корреляты распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте. Достоверно установлено, что с возрастом, по мере старения вне зависимости от уровня образования происходит снижение когнитивного уровня, что, в целом, является закономерным в процессе нормативного старения. Эти изменения приводят к снижению уровня понимания модели психического, что, в свою очередь, затрудняет распознавание эмоций и повышает уровень доверия. Эмпирическое исследование подтвердило гипотезу о наличии корреляции между когнитивным уровнем и способностью распознавать обман. Чем ниже общий когнитивный уровень, тем хуже распознается обман и тем более доверчивым становится человек.

Ключевые слова: пожилой возраст, старческий возраст, модель психического, распознавание обмана, когнитивный уровень

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 239 от 15 апреля 2024 г.); все участники подписали добровольное информированное согласие на обследование.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Анатольевна Петраш
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; petrash@mail.ru

Статья получена: 13.02.2025 **Статья принята к печати:** 26.02.2025 **Опубликована онлайн:** 28.02.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.010

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

COGNITIVE CORRELATES OF DECEPTION RECOGNITION IN THE ELDERLY AND SENIORS

Petrash EA¹✉, Lisichkina AA¹, Karpenko AS², Nikishina VB¹, Polonets AI¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Moscow State Institute of International Relations (University) of the Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

The relevance of the proposed study is due to the need to find solutions in reducing the vulnerability of elderly and seniors to deception and fraudulent actions. The purpose of the study is to assess the cognitive correlates of deception recognition in the elderly and seniors. The sample size was 87 elderly and senile subjects (60–89 years old) — 38 men and 49 women. Research methods: MoCA (Montreal Cognitive Assessment); Sally–Anne test; Pragmatic intervention short stories Winner's Task; experimental method Read the Mind in the eye (RMET); Dembo–Rubinstein self-esteem scale; trust self-esteem scale. Based on the findings of the study, the cognitive correlates of deception recognition in the elderly and seniors were identified. It is reliably found that with age, as ageing progresses regardless of education level, there is a decline in cognitive level, which, in general, is natural in the process of normative ageing. These changes lead to a decrease in the level of understanding of the mental model, which in turn makes it more difficult to recognise emotions and increase trust. The empirical study supported the hypothesis that there is a correlation between cognitive level and the ability to recognise deception. The lower the general cognitive level, the worse the deception is recognised and the more trusting a person becomes.

Keywords: elderly age, senior age, mental model, deception recognition, cognitive level

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethical Committee of the N.I. Pirogov RNMU (protocol No. 239 of 15 April 2024); all participants signed voluntary informed consent for the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina A. Petrash
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; petrash@mail.ru

Received: 13.02.2025 **Accepted:** 26.02.2025 **Published online:** 28.02.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.010

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Согласно статистике «Единого центра защиты», в период с 2014 по 2024 г. количество обманутых телефонными мошенниками выросло на 72%, более 79% пострадавших — люди пожилого возраста. По отчету ФБР о мошенничестве в отношении пожилых людей за 2023 г., общая сумма денег, потерянных в результате финансовых преступлений против пожилых людей, составила примерно 3,4 млрд долларов. Для обозначенной возрастной группы характерны когнитивные изменения с тенденцией к снижению, что повышает риск быть обманутым.

Формирование функциональных систем, а также их дифференциация в процессе онтогенетического развития людей пожилого возраста осуществлялись в условиях меньшего технологического воздействия, не в условиях тотальной цифровизации. Соответственно, в современных реалиях в условиях интенсивной цифровизации и технологических изменений обман в подавляющем большинстве случаев осуществляется через средства технического опосредования (телефонные звонки, мессенджеры), что, в свою очередь, наряду с закономерно

происходящим по мере нормативного старения снижением нейропластичности головного мозга, затрудняет их противодействие обману.

Осуществляя теоретико-методологический анализ научной разработанности рассматриваемой проблематики, был проведен библиометрический анализ публикационной активности (по данным научной базы «The Lens»). Стоит отметить, что в зарубежной литературе в хронологическом диапазоне последних 14 лет (2010–2025 гг.), осуществляя поиск научных публикаций по ключевым словам — scholarly search «lie detection» фиксируется возрастание исследовательского интереса. Об этом свидетельствует устойчивый рост публикационной активности в указанном периоде. Общее количество публикаций в указанный период с 01.01.2010 по 14.01.2025 составляет 1830 научных работ. Ежегодно публикуются не менее 100 работ, в связи с чем можно говорить об устойчивом интересе к выбранной тематике, однако с 2017 г. наблюдается рост публикационной активности на 30% (от 102 работ в 2017 до 143 в 2025). Далее, конкретизируя наш запрос в соответствии с возрастом категории носителя, а именно люди пожилого и старческого возраста, по запросу scholarly search — elderly, field of study — lie detection обнаружено всего четыре публикации, что составляет менее 3% от общей доли публикаций по указанной тематике. Таким образом, в рассматриваемых исследованиях можем выделить два вектора исследования: распознавание обмана и сам процесс обманных действий.

В ходе анализа используемых в исследованиях методов распознавания обмана четко прослеживаются два основных направления: субъективная оценка верификатора, основанная на параметрах, которые принято считать признаками лжи (включая метод наблюдения за поведением — выражение лица, жесты, позы, изменение голоса, частоту зрительного контакта и другие контрольные признаки; лингвосемантический анализ — изменение интонации, темпа речи, изменения тембра и появление дрожи в голосе); объективная оценка обмана с помощью аппаратных методов (психофизиологические методы (ЭЭГ, ПЭТ, МРТ, метод сканирования невербального поведения и психофизиологических изменений с использованием полиграфа) — изменения в мозговой активности в префронтальной, теменной, затылочной коре, а также лимбической системе).

Содержательный анализ научных публикаций указывает на то, что наиболее активным исследователем в области распознавания обмана является Олдерт Фрай. Автор опубликовал более 300 работ по исследуемой проблематике, 108 за период с 2010 по 2025 г. Наиболее пристальному вниманию автора подлежит тема взаимосвязи между вербальным и невербальным поведением и обманом, также он обращается к вопросам содержания речи и обмана. О. Фраем было выделено 17 невербальных параметров лжи, подразделяющихся на вокальное и невокальное невербальное поведение [1–10].

Также в работах одного из ведущих специалистов в области детекции лжи с помощью регистрации микровыражений лица является Пол Экман. Автор использует понятия лжи и обмана как синонимичные: «Я определяю ложь, или обман, как действие, которым один человек вводит в заблуждение другого, делая это умышленно, без предварительного уведомления о своих целях и без отчетливо выраженной со стороны жертвы просьбы не раскрывать правды. Я использую эти слова как синонимы» [6–10]. При этом для идентификации обмана

используются инструменты, связанные с вербальными (семантическое значение слова, характеристика темпа и просодики речи, грамматическая структура высказываний) и невербальными (микромимика, мимика, жесты, поза, визуальный контакт) проявлениями участника коммуникации. Некоторые из перечисленных параметров также применяются и О. Фраем.

В отечественной науке понимание обмана является менее изученной и относительно новой областью исследований. Одним из авторов, изучающим сходную тематику, является советский и российский ученый, специалист в области психологии понимания, В. В. Знаков [11], благодаря работам которого возможно провести дифференциацию терминов ложь, неправда и обман. С одной стороны, любое суждение, снабженное искаженными фактами, стоит рассматривать как ложное, вне зависимости от того, имел ли говорящий целью солгать. С другой стороны, при квалификации лжи в рамках психологии для отнесения суждения в категорию ложного, достаточно, чтобы один из участников коммуникации считал, что он лжет. То есть определяющим фактором является именно намерение исказить факты. Главное сходство обмана с ложью — осознанное, целенаправленное намерение участника коммуникации исказить истину. Но все же данные, семантически схожие понятия имеют ключевой аспект, который позволит провести черту при их дифференциации. Обман — это полуправда, сообщенная партнеру с расчетом на то, что он сделает из нее ошибочные, не соответствующие намерениям обманывающего выводы [11]. В данном случае понятие «полуправда» подразумевает парциальное сообщение подлинных фактов, деталей при сознательном утаивании иных, необходимых для целостного понимания. Таким образом, обман имеет своей целью направить движение мысли участника коммуникации «по пути актуализации часто встречающихся знакомых ситуаций» [11]. Обманутый, против своей воли, становится соучастником обманного акта, ведь превращается в жертву необъективного знания.

Распознавание обмана — сложный процесс, задействующий сразу несколько аспектов — когнитивные, эмоциональные, социальные. Понимание обмана также требует способности понимать и интерпретировать собственное психическое состояние и психическое состояние другого. «Представления о ментальных состояниях позволяют предсказывать и объяснять человеческое поведение, т. е. концептуальная система, лежащая в основе таких представлений, имеет объяснительную силу...» [12].

Модели психического (в зарубежной литературе используется определение Theory of mind), представляя собой метакогнитивную способность, позволяют человеку составить представление о намерениях, желаниях, искренности другого человека в условиях динамики социального контекста, чтобы принять подходящее решение.

Одним из важнейших элементов модели психического является понимание, что собственное психическое состояние не только не тождественно, но значительно отличается от состояния другого. Ввиду того что ментальные состояния неподвластны непосредственному наблюдению, допущение об их существовании у других становится инструментом, который помогает строить прогнозы и интерпретировать поведение других людей.

Модель психического начинает свое развитие в раннем детстве и претерпевает в течение жизни определенные изменения, двигаясь по U-образной траектории.

Подверженный изменениям феномен понимания обмана показывает, что, приближаясь к пожилому и старческому возрасту, люди совершают большее количество ошибок в понимании скрытых намерений других людей, а также становятся менее чувствительными к сигналам, предупреждающим о небезопасности текущей ситуации.

Согласно исследованиям о влиянии возраста на функционирование модели психического изменения могут наблюдаться уже с 60 лет [13], другие авторы указывают, что изменения начинаются в 50 лет [14]. Несмотря на то что временные рамки могут варьироваться, большинство работ содержат схожие выводы, согласно которым люди пожилого и старческого возраста совершают большее количество ошибок в интерпретации ложных убеждений, чем молодые взрослые.

Представляемое исследование в качестве цели предполагает смещение акцента изучения феномена распознавания обмана с вектора воздействия лжеца и характеристик этого воздействия на способы и особенности обработки верифицируемой информации, а также когнитивные особенности верификатора.

В качестве теоретико-методологических оснований выступали положения теории о модели психического, разработанные Г. Вудраффом и Д. Премаком [15], развиваемые в дальнейшем Е. А. Сергиенко [12, 16, 17]; положения эмоциональной теории П. Экмана [6–10]; положения теории О. Фрая о модели оценки правдивости [1–5].

Дэвид Премак и Гай Вудрафф впервые предложили концепцию модели психического и сделали акцент на том, что понимание психических состояний других людей играет важную роль в повседневности и влияет на качество жизни. Более поздние исследования, проводившиеся с пациентами с психическими расстройствами, локальными поражениями головного мозга [15], показали, что в модели психического следует различать два структурных компонента. Когнитивный или «холодный» компонент включает в себя когнитивную обработку мыслей, убеждений, намерений других людей, понимание небуквальных высказываний. Внутри когнитивного компонента различают репрезентации первого и второго порядка. Репрезентации первого порядка представляют собой репрезентацию собственных мыслей индивида, появляющихся путем формирования собственной точки зрения («я думаю, что она считает, что...»). Таким образом, мы имеем способность понимать, что другие обладают собственным сознанием, восприятием, отличающимся от нашего. Репрезентации второго порядка представляют собой более сложные конструкции глубинных представлений о себе и предполагают принятие одновременно двух точек зрения («он думает, что она думает, что...»). При этом в первую очередь в онтогенезе развиваются репрезентации первого порядка.

Эмоциональный «горячий» компонент модели психического включает в себя понимание чувств, эмоций, аффективных состояний других людей. Следует провести дифференциацию между схожими на первый взгляд понятиями эмпатии и эмоциональным компонентом. Эмпатия подразумевает под собой способность к ощущению и переживанию эмоций, чувств другого человека, при этом не обязательно понимание причины, вызвавшей их. В то время как эмоциональный компонент предполагает способность принять точку зрения другого («встать на его место») с истинным пониманием его психического состояния без необходимости в чувствовании его эмоций, чувств.

Кроме того, поведение других людей не полностью предсказуемо, в связи с чем успех взаимодействия с социальной средой коррелирует со способностью расшифровывать ментальные состояния и интенции других. Наличие изменений в компонентах модели психического приводит к снижению чувствительности детекции сигналов, которые предупреждали бы о вероятных негативных, опасных действиях со стороны других людей. Этот факт превращает пожилых людей в более уязвимую категорию населения, подвергая их риску стать жертвой социальной эксплуатации, мошенничества, обмана, что приводит к повышенному уровню стресса, эмпатическому дистрессу, следовательно, к трудностям устанавливать дружеские и семейные отношения [18].

Как указывает в своих работах Е. А. Сергиенко, происходящие с возрастом изменения в социальных контактах и их эмоциональном сопровождении приводят к проявлению избирательной мотивации к различным формам социальной активности. Это проявляется в произвольном структурировании своего социального пространства в направлении ограждения себя от негативных и травмирующих переживаний при фокусировке преимущественно на доверительных связях. Однако даже при такой социоэмоциональной избирательности, в пожилом возрасте при взаимодействии с другими людьми человеку необходимо понимать намерения и их правдивость, убеждения, эмоции других людей. И такая способность понимать психический мир другого не сводится ни интеллектуальным, ни к когнитивным способностям [12].

Модель психического, представляющая собой когнитивный механизм, который обеспечивает успешное взаимодействие с другим человеком, позволяет не только понимать эмоции, но и воспринимать многослойные конструкции (так называемые репрезентации первого, второго и третьего порядка). Модель психического является природной способностью человека, однако для ее полноценного развития требуется многолетний опыт социального взаимодействия. Различные люди могут развивать в большей или меньшей степени эффективные модели психического [15]. Примеры категории эмоций выражаются с помощью мимических движений, которые в некоторой степени варьируются вокруг типичного набора (прототипа). «Скелет» каждого прототипа эмоции также может быть вариативным, но в определенных пределах [6–8]. Согласно модели оценки правдивости О. Фрая, те, кто говорит правду, предоставляют больше деталей, которые можно проверить, и получают более высокий коэффициент таких деталей (проверяемые детали/общее количество деталей), чем лжецы. Причем данные детали проявляются именно в поведении [4–5].

В результате концептуального моделирования была сформирована модель когнитивных маркеров в процессе распознавания обмана, включающего в себя этапы имплицитного распознавания (этап первого впечатления и выдвижения двух альтернативных гипотез об истинности/ложности; этап получения информации через специальные сигнальные системы, подтверждающие или опровергающие гипотезы; этап оценки информации и выводов о степени искренности/неискренности собеседника) и эксплицитного распознавания (этап эмоционального реагирования в виде осознанных переживаний; этап использования определенной информации/умений/навыков определения лжи). При этом, при имплицитном распознавании когнитивные маркеры

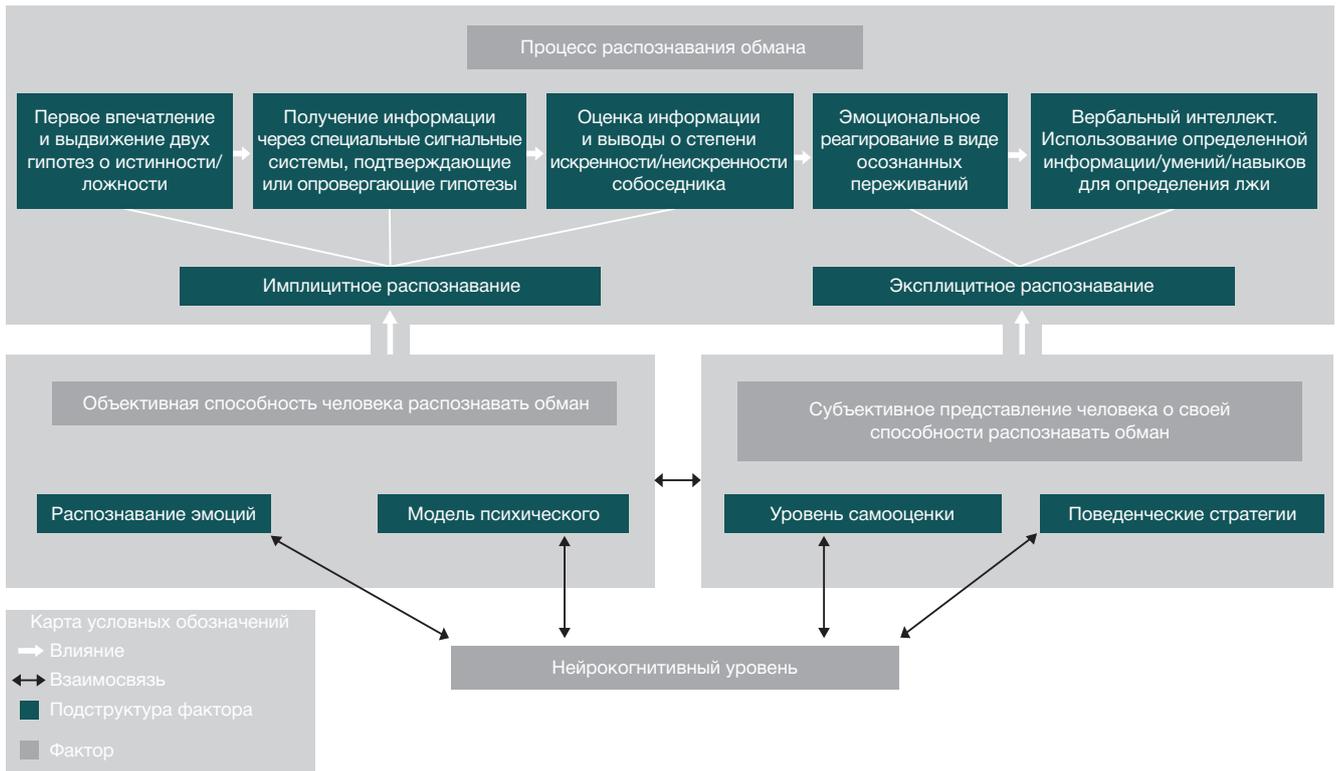


Рис. 1. Схема концептуальной модели когнитивных маркеров распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте

реализуются в распознавании эмоций и формировании модели психического; при эксплицитном распознавании когнитивные маркеры реализуются в уровне самооценки и поведенческих стратегиях (рис. 1).

Целью исследования было изучение когнитивных маркеров распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 87 испытуемых пожилого и старческого возраста (60–89 лет) — 38 мужчин и 49 женщин. Критерии включения в исследование: пожилой и старческий возраст; отсутствие когнитивных нарушений, подразумевающих потерю ориентации в месте, времени и собственной личности (диапазон MoCA от 17 до 30 баллов). Критерии исключения: наличие диагностированных психических и поведенческих расстройств; наличие острых нарушений кровообращения в анамнезе; грубые нарушения двигательных функций, а также нарушения гностических функций. Основанием деления испытуемых на исследовательские группы являлся возраст: первую исследовательскую группу составили 42 человека пожилого возраста, что соответствует 60–75 годам (по данным ВОЗ). Вторую исследовательскую группу составили 45 человек в возрасте 75–89 лет, что соответствует старческому возрасту.

Исследование проводили на базе Российского геронтологического научно-клинического центра на условиях письменно оформленного добровольного информированного согласия.

Исследование проводили с использованием следующих методов: методика MoCA (Montreal Cognitive Assessment) для оценки нейрокогнитивного статуса [19]; тест Салли–Энн для оценки целостности модели психического [18, 20]; Pragmatic intervention short stories Winner's Task,

позволяющий оценить способность человека понимать ложные утверждения и проводить дифференциацию с шуточными высказываниями (что также позволяет оценить целостность модели психического) (использовали шесть историй из 10: истории № 1, № 2, № 3, № 6, № 7, № 8) [21]; экспериментальная методика Read the Mind in the eye (RMET), позволяющая оценить способность невербального распознавания внутренних состояний других людей [18, 22]; шкала самооценки Дембо–Рубинштейн (по показателям здоровья, способности, красоты, ума, авторитета, уверенности, характера); шкала доверия, позволяющая субъективно оценить уровень собственного доверия (насколько я доверчив по отношению к другим людям).

Среди методов исследования также проводилась клиническая беседа с аудиофиксацией, включающая три основных вопроса:

- Можете вспомнить ситуацию, когда вас пытались обмануть и как вы себя в этот момент вели?
- По каким признакам вы бы определяли, что ваш собеседник лжет?
- Много ли у вас друзей, близких родственников и как часто вы с ними общаетесь?

Первичная обработка результатов исследования представлена количественной обработкой данных и включала в себя составление итоговой диагностической карты с кодированием номинативных данных, составлением общей таблицы данных с подсчетом среднего значения, среднего отклонения, минимального и максимального значения, и медианы.

Вторичную обработку проводили с помощью методов математической обработки: корреляционного анализа внутри каждой группы (критерием Фишера), критерия Манна–Уитни и критерия Уальда–Вольфовица для выявления различий между группами. Для оценки взаимосвязей исследуемых параметров использовался r -критерий ранговой корреляции Спирмена.



Рис. 2. Показатели средних тенденций исследуемых показателей по группам испытуемых в пожилом и старческом возрасте

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате исследования установлены значимые различия в оценке нейрокогнитивного уровня ($p = 0,027$), распознавания эмоций ($p = 0,034$) и целостности модели психического ($p = 0,022$) в пожилом и старческом возрасте (рис. 2).

Более выраженное легкое когнитивное снижение в старческом возрасте в сравнении с пожилым приводит к снижению уровня понимания модели психического, что, в свою очередь, приводит к затруднению понимания эмоций и намерений других людей в процессе взаимодействия.

Осуществляя сравнительный анализ репрезентаций первого и второго порядка, характеризующие уровень понимания модели психического, в качестве общей тенденции следует отметить единичные затруднения в репрезентации собственных мыслей (репрезентации первого порядка), а также дефицитарность репрезентации второго порядка как в пожилом, так и в старческом возрасте. В результате оценки значимости различий между

группами испытуемых пожилого и старческого возраста по показателям верных ответов при оценке уровня понимания модели психического выявлены статистически значимые различия как по репрезентациям первого порядка (по репрезентациям второго порядка ($p = 0,024$)). Следует отметить: в старческом возрасте единичные ошибки в репрезентациях первого порядка и дефицитарность репрезентаций второго порядка являются более значимыми в сравнении с пожилым возрастом. У людей как пожилого, так и старческого возраста возникают существенные затруднения в принятии одновременно двух точек зрения, что характеризует репрезентации второго порядка («он думает, что она думает, что...»). Единичные ошибки в репрезентациях первого порядка, характеризующих репрезентацию собственных мыслей и проявляющихся путем формирования собственной точки зрения («я думаю, что она считает...»), указывают, в целом, на сохранность данного уровня репрезентации.

В ходе анализа шкалы самооценки также установлено, что люди как пожилого, так и старческого возраста на уровне

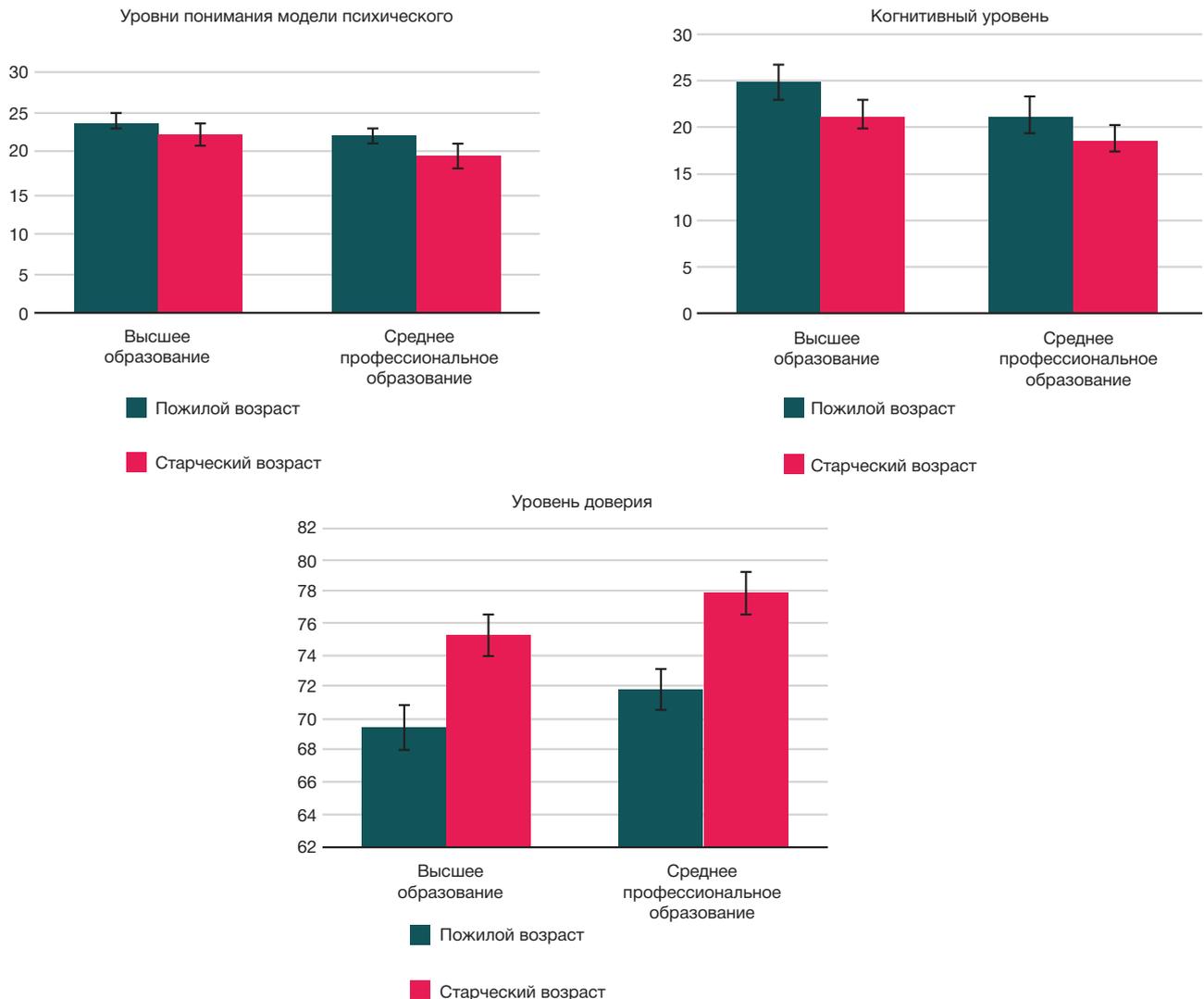


Рис. 3. Показатели средних тенденций уровня понимания модели психического, когнитивного уровня и уровня доверия в пожилом и старческом возрасте с учетом уровня образования

самооценки фиксируют у себя снижение показателей ума и способностей при возрастании доверчивости (рис. 2). Причем указанные показатели ума и способностей в старческом возрасте значимо ниже, чем в пожилом ($p = 0,021$ и $p = 0,024$ соответственно), а показатели по шкале доверия значимо выше ($p = 0,034$).

Далее, каждая исследовательская группа была разделена на две по уровню образования с целью оценки значимости различий в уровне выраженности когнитивных коррелятов распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте. Сравнение осуществлялось в границах каждого из рассматриваемых временных интервалов — отдельно в пожилом и старческом возрасте — в группах с высшим и со средним специальным образованием. Достоверно установлено, что у лиц как пожилого, так и старческого возраста, имеющих высшее образование, целостность модели психического и когнитивный уровень значимо выше в сравнении с лицами старческого возраста. При этом уровень доверия в указанных группах значимо ниже такового, чем в группах со средним специальным образованием (рис. 3).

Для установления взаимосвязей между исследуемыми показателями, характеризующими эксплицитное и имплицитное распознавание обмана, была проведена процедура корреляционного анализа по исследуемым возрастным группам (табл. 1–2).

В результате в группе испытуемых пожилого возраста выявлены прямо пропорциональные статистически значимые взаимосвязи между показателями когнитивного уровня с уровнем понимания модели психического ($r = 0,64$) и распознаванием эмоций ($r = 0,49$) при обратно пропорциональных статистически значимых взаимосвязях со шкалой доверия ($r = -0,27$). Также статистически значимые взаимосвязи выявлены между показателем уровня понимания модели психического с распознаванием эмоций ($r = 0,45$) и шкалой доверия ($r = -0,31$). Анализируя полученную систему взаимосвязей, можем констатировать, что в качестве ведущего коррелята в распознавании обмана в пожилом возрасте выступает когнитивный уровень.

Аналогичные результаты получены и в группе лиц старческого возраста. Прямо пропорциональные статистически значимые взаимосвязи между показателями когнитивного уровня с уровнем понимания модели психического ($r = 0,57$) и распознаванием эмоций ($r = 0,51$) при обратно пропорциональных статистически значимых взаимосвязях со шкалой доверия ($r = -0,32$). Шкала доверия также характеризуется статистически значимой обратно пропорциональной взаимосвязью с уровнем понимания модели психического ($r = -0,48$). В свою очередь, уровень понимания модели психического характеризуется статистически значимой прямо пропорциональной

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа исследуемых показателей в группе испытуемых пожилого возраста (r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,05$)

Параметры	Возраст	Когнитивный уровень	Уровень понимания модели психического	Распознавание эмоций	Шкала доверия
Возраст	1				
Когнитивный уровень	-0,23	1			
Уровень понимания модели психического	-0,21	0,64*	1		
Распознавание эмоций	-0,09	0,49*	0,45*	1	
Шкала доверия	0,09	-0,27*	-0,31*	-0,15	1

Примечание: * — статистически значимая взаимосвязь.

взаимосвязью с распознаванием эмоций ($r = 0,44$) (табл. 2).

Однако в группе лиц старческого возраста также выявлены статистически значимые обратно пропорциональные взаимосвязи между возрастом и когнитивным уровнем ($r = -0,37$) и уровнем понимания модели психического ($r = -0,32$). В группе лиц пожилого возраста такие взаимосвязи не выявлены.

Согласно данным клинической беседы с аудиофиксацией можно сделать следующие выводы, являющиеся по большей части субъективной оценкой. Практически все пациенты на вопрос об уровне доверчивости восклицали: «Да, я очень доверчив/а!». Согласно распределению значений шкалы доверия, можно увидеть, что большая часть испытуемых либо ставила половину/чуть больше половины, либо почти максимальное значение. Это подтверждает тот факт, что большинство испытуемых считают себя доверчивыми. На вопрос о рациональности столь высокого доверия испытуемые дают крайне идеалистические ответы. Многие считают, что окружающие их люди, в большинстве своем, не имеют против них злого умысла и шанс попасть на лжеца крайне мал. Если же такое все же случится, то «Бог простит». Данное позиционирование является формой компенсаторного механизма, который помогает оправдать снижение способности к распознаванию своим мировоззрением.

Среди испытуемых, вне зависимости от возрастной группы, 30% не предпринимает никаких попыток по распознаванию лжи. Соответственно, обмануть данную группу не представляет труда. Отмечая высокий уровень доверия, 46% не могут вспомнить, чтобы их хоть раз обманывали. На вопрос о том, каким образом они смогли определить, что являются доверчивыми, если не подвергались лжи, пациенты ответить затрудняются. Данный факт так же говорит в пользу появления особого механизма компенсации вследствие снижения критики. У 48% испытуемых преобладает эксплицитная стратегия

распознавания обмана. При этом каждый из данной группы отмечает значение движений глаз при обмане. Данное понимание признаков лжи весьма шаблонно, но наличие даже такого простого знания может быть полезным.

Большинство испытуемых, вспоминая ситуацию обмана, в первую очередь говорят о телефонных мошенниках. При этом конкретно к данному виду аферы пожилые люди весьма устойчивы. Часто звучали тезисы про то, что нельзя говорить слово «да» в разговоре, раскрывать личные данные и о необходимости проверять любую поступающую информацию самостоятельно. Тем не менее, несколько пациентов рассказали ситуации успешного обмана по телефону. На вопрос о том, что стало причиной успеха мошенников, пострадавшие отмечали быстрый темп речи, обилие информации и ее содержательный аспект, который касался здоровья пострадавшей или близкого окружения. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод об относительной успешности противодействия телефонному обману, однако отметить так же и серьезную уязвимость к нему в случае воздействия на эмоционально значимую для реципиента тему.

В качестве дополнительного наблюдения следует также отметить то, что лишь несколько испытуемых действительно ознакомились с добровольным информированным согласием. Остальные подписывали документ, не читая полностью документ и без каких-либо вопросов. Это позволяет нам сделать вывод о высоком влиянии должностного статуса собеседника на поведение. Пациентов успокаивал тот факт, что бумаги на подпись им дает человек, представившийся работником клиники. Это может говорить об эффективности обманных действий по отношению к пожилым людям при использовании «авторитета» (например, представлении работником органов правопорядка или здравоохранения). 75% испытуемых не чувствуют одиночества. Большинство пациентов имеют хобби и обширное социальное окружение. Хотя многие отмечают, что друзей и родственников в этом возрасте становится меньше, а заводить новые знакомства все

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа исследуемых показателей в группе испытуемых старческого возраста (r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,05$)

Параметры	Возраст	Когнитивный уровень	Уровень понимания модели психического	Распознавание эмоций	Шкала доверия
Возраст	1				
Когнитивный уровень	-0,37*	1			
Уровень понимания модели психического	-0,32*	0,57*	1		
Распознавание эмоций	-0,09	0,51*	0,44*	1	
Шкала доверия	0,09	-0,32*	-0,48*	-0,15	1

Примечание: * — статистически значимая взаимосвязь.

труднее, недостатка в общении они не испытывают. Часть интервьюируемых отметила эффективность программы «Московское долголетие» как способ поддержания стабильного межличностного общения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании полученных результатов исследования выявлены когнитивные корреляты распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте. Достоверно установлено, что с возрастом, по мере старения вне зависимости от уровня образования происходит снижение когнитивного уровня, что, в целом, является закономерным в процессе нормативного старения. Эти изменения приводят к снижению уровня понимания модели психического, что, в свою очередь, затрудняет распознавание эмоций и повышает уровень доверия.

Полученные результаты согласуются с данными более ранних исследований. Сергеев Е. А. (2020) с соавторами указывает на то, что после 60 лет, пожилые люди произвольно структурируют свое социальное пространство и сосредотачиваются на доверительных связях, тем самым стараясь минимизировать негативные переживания [12, 16–17]. Однако даже при такой социально-эмоциональной избирательности невозможно полностью исключить взаимодействие с другими людьми, в которых возникает необходимость понимания намерений, правдивости, убеждений, эмоций других людей. Такое понимание обеспечивается как раз за счет модели психического, которая понимается как когнитивный механизм, обеспечивающий успешное взаимодействие с другим человеком. Нарушение целостности модели психического, обусловленное когнитивными изменениями, как раз и приводит к повышению уязвимости лиц пожилого и старческого возраста к обману.

Однако, в отличие от результатов исследования, представленных в работах А. И. Мелёхина (2019), который указывает на феномен отрицания социокогнитивных

изменений или специфической когнитивной анозогнозии [23], большинство испытуемых, принявших участие в нашем исследовании, как в пожилом (76%), так и в старческом (82%) возрасте, субъективно отмечают, что стали более доверчивыми. В то же время полученные нами результаты согласуются с результатами А. И. Мелёхина в части, касающейся дефицитарности репрезентаций второго порядка в определении модели психического при относительной сохранности репрезентаций первого порядка.

ВЫВОДЫ

Эмпирическое исследование подтвердило гипотезу о наличии корреляции между когнитивным уровнем и способностью распознавать обман. Чем ниже общий когнитивный уровень, тем хуже распознается обман и тем более доверчивым становится человек. При проведении клинической беседы с аудиофиксацией были выявлены наиболее распространенные компенсаторные стратегии: идеализм, «предвзятый оптимизм», «эффект ореола», положительное смещение. Кроме того, пациенты продемонстрировали уязвимость к сенсорной перегрузке вследствие нарушений кратковременной памяти, наблюдающихся у 46% испытуемых. Таким образом, на основании полученных результатов эмпирического исследования достоверно установлено, что когнитивными коррелятами имплицитного распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте являются распознавание эмоций и уровень понимания модели психического. В качестве коррелятов эксплицитного распознавания обмана в пожилом и старческом возрасте выступают самооценка уровня собственной доверчивости и поведенческие стратегии. Успешность распознавания обмана тем ниже, чем старше возраст. С возрастом происходит снижение уровня модели психического, проявляющееся в затруднении одновременного понимания двух точек зрения (репрезентации второго порядка), что, в свою очередь, приводит к повышению уровня доверия.

Литература

- Vrij A. Detecting lies and deceit: Pitfalls and opportunities. Chichester, UK: Wiley, 2008; 503 p.
- Vrij A. Eliciting cues to deception and truth: What matters are the questions asked. *J of Applied Research in Memory and Cognition*. 2012; 1 (2): 110–7.
- Vrij A, Fisher R, Mann S, Leal S. A cognitive load approach to lie detection. *Journal of Investigative Psychology and Offender Profiling*. 2008; 5 (1–2).
- Фрай О. Детекция обмана и лжи. СПб.: Прайм-еврознак, 2005; 320 с.
- Фрай О. Выявление признаков лжи и правды: важны задаваемые вопросы. *Журнал прикладных исследований в области памяти и познания*. 2012; 110–7.
- Экман П. Психология лжи. СПб.: Питер, 1999; 270 с.
- Экман П., Фризен У. Узнай лжеца по выражению. СПб.: Питер, 2010; 272 с.
- Экман П. Психология эмоций. СПб.: Питер, 2010; 336 с.
- Ekman P, Friesen WV, Scherer KR. Body movement and voice pitch in deceptive interaction. *Semiotica*. 1976; 16 (1): 23–27. Available from: <https://doi.org/10.1515/semi.1976.16.1.23>.
- Ekman P. Deception, lying, and demeanor. *N. Y.*, 1997; p. 93–105.
- Знаков В. В. Психология возможного: Новое направление исследований понимания. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2022; 365 с.
- Сергеев Е. А., Уланова А. Ю., Лебедева Е. И. Модель психического: Структура и динамика. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2020; 503 с.
- Егоров Д. М. Психологическая специфика закономерностей распознавания лжи. *Вестник Томского государственного университета*. 2015; 393: 191–5.
- Жбанкова О. В. Применение айтрекинга в практике профессионального отбора кадров. *Экспериментальная психология*. 2018; 156–165.
- Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*. 1978; 1 (4): 515–26. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0140525x00076512>.
- Сергеев Е. А. Модель психического (Theory of mind) как ментальный механизм становления субъектности. *Субъект, личность и психология человеческого бытия*. 2005; 113–45.
- Сергеев Е. А. Модель психического и социальное познание. *Психологические исследования*. 2015; 8 (42): 6. Available from: <http://psystudy.ru/index.php/eng/2015v8n42e/1174-sergievko42e.html>.
- Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The Reading the Mind in the Eyes Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Journal of Child Psychiatry and Psychology*. 2001; 42.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a

- brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53 (4): 695–9.
20. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*. 1985; 21: 37–46.
 21. Winner E, Leekam S, Brownell H, Happé F, Blum A, Pincus D. Distinguishing lies from jokes: theory of mind deficits and discourse interpretation in right hemisphere brain-damaged patients. *Brain and Language*. 1998; 62 (1): 89–106.
 22. Leslie AM, Frith U. Autistic children's understanding of seeing, knowing and believing (англ.) *British Journal of Developmental Psychology*. 1988; 6 (4): 315–24. DOI: 10.1111/j.2044-835X.1988.tb01104.x.
 23. Мелёхин А. И. Специфика понимания обмана в пожилом и старческом возрасте. *Психология и право*. 2019; 9 (4): 187–210. DOI: 10.17759/psylaw.2019090414.

References

1. Vrij A. *Detecting lies and deceit: Pitfalls and opportunities*. Chichester, UK: Wiley, 2008; 503 p.
2. Vrij A. Eliciting cues to deception and truth: What matters are the questions asked. *J of Applied Research in Memory and Cognition*. 2012; 1 (2): 110–7.
3. Vrij A, Fisher R, Mann S, Leal S. A cognitive load approach to lie detection. *Journal of Investigative Psychology and Offender Profiling*. 2008; 5 (1–2).
4. Vrij A. *Detekcija obmana i lzhi*. SPb.: Prajm-evroznak, 2005; 320 s. Russian.
5. Vrij A. Vyjavlenie priznakov lzhi i pravdy: vazhny zadavaemye voprosy. *Zhurnal prikladnyh issledovanij v oblasti pamjati i poznanija*. 2012; 110–7. Russian.
6. Jekman P. *Psihologija lzhi*. SPb.: Piter, 1999; 270 s. Russian.
7. Jekman P, Frizen U. *Uznaj lzheca po vyrazheniju*. SPb.: Piter, 2010; 272 s. Russian.
8. Jekman P. *Psihologija jemocij*. SPb.: Piter, 2010; 336 s. Russian.
9. Ekman P, Friesen WV, Scherer KR. Body movement and voice pitch in deceptive interaction. *Semiotica*. 1976; 16 (1): 23–27. Available from: <https://doi.org/10.1515/semi.1976.16.1.23>.
10. Ekman P. *Deception, lying, and demeanor*. N. Y., 1997; p. 93–105.
11. Znakov VV. *Psihologija vozmoznogo: Novoe napravlenie issledovanij ponimaniya*. M.: Izd-vo «Institut psihologii RAN», 2022; 365 s. Russian.
12. Sergienko EA, Ulanova AJu, Lebedeva EI. *Model' psihicheskogo: Struktura i dinamika*. M.: Izd-vo «Institut psihologii RAN», 2020; 503 s. Russian.
13. Egorov DM. *Psihologicheskaja specifika zakonomernostej raspoznavaniya lzhi*. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015; 393: 191–5. Russian.
14. Zhbankova OV. *Primenenie aġtrekinga v praktike professional'nogo otbora kadrov. Jeksperimental'naja psihologija*. 2018; 156–165. Russian.
15. Premack D, Woodruff G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*. 1978; 1 (4): 515–26. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0140525x00076512>.
16. Sergienko EA. *Model' psihicheskogo (Theory of mind) kak mental'nyj mehanizm stanovenija subektnosti. Subekt, lichnost' i psihologija chelovecheskogo bytija*. 2005; 113–45. Russian.
17. Sergienko EA. *Model' psihicheskogo i social'noe poznanie. Psihologicheskie issledovanija*. 2015; 8 (42): 6. Available from: <http://psystudy.ru/index.php/eng/2015v8n42e/1174-sergienko42e.html>. Russian.
18. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The Reading the Mind in the Eyes Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Journal of Child Psychiatry and Psychiatry*. 2001; 42.
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005; 53 (4): 695–9.
20. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*. 1985; 21: 37–46.
21. Winner E, Leekam S, Brownell H, Happé F, Blum A, Pincus D. Distinguishing lies from jokes: theory of mind deficits and discourse interpretation in right hemisphere brain-damaged patients. *Brain and Language*. 1998; 62 (1): 89–106.
22. Leslie AM, Frith U. Autistic children's understanding of seeing, knowing and believing (англ.) *British Journal of Developmental Psychology*. 1988; 6 (4): 315–24. DOI: 10.1111/j.2044-835X.1988.tb01104.x.
23. Meljohin A. I. *Specifika ponimaniya obmana v pozhilom i starcheskom vozraste. Psihologija i pravo*. 2019; 9 (4): 187–210. DOI: 10.17759/psylaw.2019090414. Russian.

В журнале Вестник РГМУ (ноябрь–декабрь 2024/6, с. 29–35) были допущены ошибки в статье:

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ НА КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

А. А. Актанова, М. В. Быкова, И. П. Скачков, В. В. Денисова, Е. А. Пашкина

✉ **Для корреспонденции:** Алина Александровна Актанова
ул. Ядринцевская, д. 14, г. Новосибирск, 630099, Россия; aktanova_al@mail.ru

Статья получена: 02.12.2024 **Статья принята к печати:** 16.12.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.065

Редакция просит учесть следующие изменения:

	Напечатано:	Должно быть:
с. 29, пункт «Финансирование»	Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 23–25-10099.	Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда совместно с Правительством Новосибирской области, проект № 23–25-10099.
с. 29, пункт «Funding»	Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation, project No. 23–25-10099.	Funding: the study was supported by the Russian Science Foundation in cooperation with the Government of the Novosibirsk Region, project No. 23–25-10099.