

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 Гейдебрехт, к. б. н.; Надежда Тихомирова

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР Евгений Лукьянов

ПЕРЕВОДЧИКИ Надежда Тихомирова, Вячеслав Витюк

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА Марины Дорониной



ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ

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)
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)
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 <https://vestnik.rsmu.press/login?lang=ru>

ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@rsmu.press

СОТРУДНИЧЕСТВО manager@rsmu.press

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

Журнал включен в Scopus. CiteScore 2024: 0,7

Журнал включен в WoS. JIF 2024: 0,4

Индекс Хирша (h²) журнала по оценке Google Scholar: 11

Scopus®

WEB OF SCIENCE™

Google
scholar

SJR SCImago Journal & Country Rank 2024: 0,166

Журнал включен в DOAJ

Здесь находится открытый архив журнала

SJR
Scimago Journal & Country Rank

DOAJ

CYBERLENINKA

DOI выпуска: 10.24075/vrgmu.2026-01

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

ISSN (Print): 2500-1094, ISSN (Online): 2542-1204.

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

Журнал индексируется в научных базах Scopus, Web of Science, Google Scholar, SJR, DOAJ, Scilit,

CyberLeninka, Embase, EZB, Lens.org, MITLibraries, OpenAlex, Research4Life, Scholia, Wikidata, ZDB.

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



Подписано в печать 28.02.2026

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



SUBMISSION

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)

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)

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://vestnik.rsmu.press/login?lang=en>

CORRESPONDENCE editor@rsmu.press

COLLABORATION manager@rsmu.press

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

Indexed in Scopus. CiteScore 2024: 0.7



Indexed in WoS. JIF 2024: 0.4



Five-year h-index is 11



SCImago Journal & Country Rank 2024: 0.166



Indexed in DOAJ



Open access to archive



Issue DOI: 10.24075/brsmu.2026-01

Mass media registration certificate No. 012769, issued on July 29, 1994.

ISSN (Print): 2500-1094, ISSN (Online): 2542-1204.

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

The journal is indexed in the following scientific databases: Scopus, Web of Science, Google Scholar, SJR, DOAJ, Scilit,

CyberLeninka, Embase, EZB, Lens.org, MIT Libraries, OpenAlex, Research4Life, Scholia, Wikidata, and ZDB.

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



Approved for print 28.02.2026

Circulation: 100 copies. Printed by Print.Formula

www.print-formula.ru

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

4

Сравнительные протеомные и генетические методы анализа при невынашивании беременности

П. А. Клименко, А. В. Лисица, Н. А. Петушкова, Н. Н. Вейко, С. В. Костюк, Е. С. Ершова, М. П. Клименко, А. А. Герасимова, О. В. Юсеф, С. И. Ващенко, М. А. Курцер

Comparative proteomic and genetic testing methods in miscarriage

Klimenko PA, Lisitsa AV, Petushkova NA, Beiko NN, Kostyuk SV, Ershova ES, Klimentko MP, Gerasimova AA, Yusef OV, Vaschenko SI, Kurtser MA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

12

Фармакогенетические маркеры *CYP1A2* как предикторы клинической беременности в программах экстракорпорального оплодотворения при ановуляторном бесплодии

А. В. Лапштаева, И. В. Сычев, А. И. Адамчик, Д. В. Пузакова, В. С. Мармулева, Д. А. Сычев

***CYP1A2* pharmacogenetic markers as clinical pregnancy predictors in the *in vitro* fertilization programs for anovulatory infertility**

Lapshataeva AV, Sychev IV, Adamchik AI, Puzakova DV, Marmuleva VS, Sychev DA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

20

Оптимальная терапевтическая доза синтетического пептида HAEE при многократном введении мышам линии APP/PS1

С. А. Козин, Е. А. Лыскова, Р. Ю. Яковлев, К. А. Мухина, А. Е. Соловьёва, Т. А. Шмиголь, А. А. Макаров, В. А. Митькевич

Optimal HAEE synthetic peptide therapeutic dose with repeated administration to APP/PS1 mice

Kozin SA, Lysikova EA, Yakovlev RYu, Mukhina KA, Soloveva AE, Shmigol TA, Makarov AA, Mitkevich VA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

27

Оценка функциональной активности микроглии и макрофагов в ассоциированных с барьерами областях головного мозга спонтанно-гипертензивных крыс

В. А. Разенкова, Д. Э. Коржевский

Assessing functional activity of microglia and macrophages in barrier-associated brain areas of spontaneously hypertensive rats

Razenkova VA, Korzhevskii DE

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

36

Алгоритмы искусственного интеллекта для оценки извитости магистральных сосудов

А. А. Ильина, И. А. Лакман, А. Т. Бикмеев, А. Р. Еникеева, Е. А. Бадькова, Н. Ш. Загидуллин, О. А. Брюханова

Artificial intelligence algorithms for assessment of the major vessel tortuosity

Ilina AA, Lakman IA, Bikmeyev AT, Enikeeva AR, Badykova EA, Zagidullin NSh, Bryukhanova OA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

44

Лингвосемантические дескрипторы болевых ощущений как критерий оценки эффективности зеркальной терапии при травматической ампутации

Е. А. Петраш, В. Б. Никишина, Н. Ю. Юнина-Пакулова, А. С. Минаев, Г. Г. Мелконян, К. А. Лыткина, А. С. Карпенко

Linguo-semantic descriptors of painful sensations as a mirror therapy effectiveness criterion in trauma-related amputation

Petrash EA, Nikishina VB, Uynina-Pakulova NYu, Minaev AS, Melkonyan GG, Lytkina KA, Karpenko AS

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

54

Результаты одновременного комбинированного лазерного лечения впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомы

Х. П. Тахчиди, А. В. Дога, К. В. Ободова

Results of simultaneous combined laser treatment of newly diagnosed primary open-angle glaucoma

Tahchidi KhP, Doga AV, Obodova KV

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

60

Коррекция параметров походки после эндопротезирования коленного сустава методом аппаратно-подвесной кинезиотерапии

Б. Ш. Минасов, Р. Р. Якупов, В. Н. Акбашев, И. О. Евграфов, Ю. М. Мальсагов, К. К. Каримов, И. Б. Минасов, А. А. Ахмельдинова, А. А. Швейкин

Gait parameter adjustment after knee arthroplasty by kinesiotherapy in suspension

Minasov BSh, Yakupov RR, Akbashev VN, Evgrafov IO, Malsagov YuM, Karimov KK, Minasov IB, Akhmeldinova AA, Shveykin AA

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРОТЕОМНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

П. А. Клименко¹✉, А. В. Лисица², Н. А. Петушкова², Н. Н. Вейко³, С. В. Костюк³, Е. С. Ершова³, М. П. Клименко¹, А. А. Герасимова⁴, О. В. Юсеф¹, С. И. Ващенко¹, М. А. Курцер¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, Москва, Россия

³ Институт биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой превентивной медицины ГНЦРФ РНЦХ имени Б. В. Петровского, Москва, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

В прегравидарный период для оценки репродуктивного здоровья пациенток используют комплекс мероприятий (биопсию эндометрия, ультразвуковое определение ооцитов, желтого тела, гормонального баланса). Однако они не дают гарантии получения здоровой яйцеклетки. Целью исследования было идентифицировать специфичные для развития беременности белки и определить рДНК в геноме матери и плода в процессе эмбриогенеза. В сплошном проспективном обследовании участвовало 45 пациенток. У 25 пациенток выполнено удаление неразвивающейся беременности. Еще у пяти проведено прерывание беременности из-за тератогенных эффектов. В 15 случаях (контроль) проведен артифициальный аборт. Для определения количества белков у всех обследуемых в процессе операции отбирали ткани хориона и/или эмбриона и децидуальной оболочки, а также кровь из кубитальной вены. Из всех образцов выделяли ДНК методом экстракции органическими растворителями. Число копий рДНК в ДНК определяли методом нерадиоактивной количественной гибридизации NQH, белки в хорионе — с помощью панорамной масс-спектрометрии. При замершей беременности выявлено снижение уровня некоторых специфичных белков беременности — бета-1-гликопротеинов (PSG). Содержание рДНК было одинаково в клетках крови и в клетках децидуальной оболочки одного и того же женского организма. Замершая беременность ассоциирована с выраженным дисбалансом по содержанию рДНК в геноме эмбриона и геноме матери. В большинстве случаев геном эмбриона содержит достоверно меньше копий рДНК, чем геном матери и геномы других эмбрионов, развитие которых не прерывалось самопроизвольно. Таким образом, определение специфических белков в ворсинах хориона и числа копий рДНК в геномах потенциальных родителей с последующим моделированием числа копий рДНК у эмбриона может помочь в определении возможных причин бесплодия у супружеских пар и повысить качество пренатальной диагностики.

Ключевые слова: анембриония, децидуальная оболочка, замершая беременность, рДНК, тератогенный эффект, ЭКО, эмбрион, масс-спектрометрия

Финансирование: работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122030100170-5).

Благодарности: масс-спектрометрические измерения выполняли на оборудовании ЦКП «Протеом человека» Института биомедицинской химии (Россия).

Вклад авторов: равнозначный.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (протокол № 228 от 17 апреля 2023 г.). Все обследованные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Петр Афанасьевич Клименко
ул. Новаторов, д. 3, г. Москва, 119421, Россия; klimenko_pa@rsmu.ru

Статья получена: 08.12.2025 **Статья принята к печати:** 19.01.2026 **Опубликована онлайн:** 28.01.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.002

Авторские права: © 2026 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/>).

COMPARATIVE PROTEOMIC AND GENETIC TESTING METHODS IN MISCARRIAGE

Klimenko PA¹✉, Lisitsa AV², Petushkova NA², Beiko NN³, Kostyuk SV³, Ershova ES³, Klimenko MP¹, Gerasimova AA⁴, Yusef OV¹, Vaschenko SI¹, Kurtser MA¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

³ Institute of Biology of Aging and Healthy Longevity Medicine with a Clinic of Preventive Medicine, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Biopsy is used for the diagnosis when treating miscarriage. However, it does not guarantee that a healthy oocyte will be acquired. The study aimed to identify proteins that are specific for pregnancy development and determine rDNA in the maternal and fetal genomes during embryogenesis. A total of 45 patients took part in the continuous prospective survey. Non-viable pregnancy was terminated in 25 patients. Another five underwent abortion due to teratogenic effects. Artificial abortion was performed in 15 cases (controls). To quantify proteins, tissues of the chorion and/or embryo and the decidua were collected from all the assessed individuals during surgery, along with blood from the cubital vein. DNA was isolated from all samples by the extraction method involving the use of organic solvents. The rDNA copy number in the DNA was determined by non-radioactive quantitative hybridization (NQH), and the chorion proteins were determined by panoramic mass spectrometry. In individuals with frozen pregnancy, decreased levels of some proteins specific for pregnancy, beta-1-glycoproteins (PSG), were revealed. The rDNA content was the same in blood cells and decidual cells of the same woman. Frozen pregnancy is associated with severe imbalance of the rDNA content in the embryonic and maternal genomes. In most cases, there are significantly less rDNA copies in the embryonic genome, than in the maternal genome and genomes of other embryos, the development of which has not been spontaneously interrupted. Thus, determination of specific proteins in chorionic villi and the rDNA copy number in the potential parents' genomes with subsequent rDNA copy number modeling in the embryo can help determine possible causes of infertility in married couples and improve the prenatal diagnosis quality.

Keywords: anembryony, decidua, frozen pregnancy, rDNA, teratogenic effect, IVF, embryo, mass spectrometry

Funding: the study was conducted as part of the Program for Basic Research in the Russian Federation for the Long Term (2021–2030) (No. 122030100170-5).

Acknowledgements: mass spectrometry measurements were conducted using the equipment of the Human Proteome SRF of the Institute of Biomedical Chemistry (Russia).

Author contribution: equally.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Pirogov Russian National Research Medical University (protocol No. 228 dated 17 April 2023). All the surveyed individuals submitted the informed consent to take part in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Pyotr A. Klimenko
Novatorov, 3, Moscow, 119421, Russia; klimenko_pa@rsmu.ru

Received: 08.12.2025 **Accepted:** 19.01.2026 **Published online:** 28.01.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.002

Copyright: © 2026 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/>).

По некоторым данным, выкидыши в первом триместре чаще всего являются следствием естественного отбора, число эмбрионов с хромосомными аномалиями достигает 60–80% [1]. У пациенток с привычным невынашиванием структурные аномалии кариотипа встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции, и составляют 2,4%. В стандартный набор кариотипирования эмбриона входит определение синдрома Дауна, Патау, Эдвардса, Тернера, Клайнфельтера. При наличии в анамнезе у пациентов более двух самопроизвольных абортс проводят медико-генетическое консультирование, которое включает цитогенетическое исследование супругов с объяснениями, что найдено в гениалогии и цитогенетике, оценку степени риска для последующих рождений ребенка с аномалиями развития, разъяснения о необходимости пренатальной диагностики (в том числе исследование хориона), а в тяжелых случаях использование донорских клеток. Во всех случаях мертворождения необходимы цитогенетическое исследование эмбриона, хориона, определение транслокаций у родителей.

Отбор хорионических ворсин в пренатальном тесте, который включает взятие образца ткани из плаценты для кариотипирования и выявления специфических генетических или биохимических отклонений у нерожденного ребенка, используют наиболее часто в акушерской практике [2]. Согласно анализу транскриптома, 65% ($n = 13\ 074$) всех белков человека ($n = 20\ 090$) экспрессируются в плаценте, и 288 из этих генов показывают повышенную экспрессию в плаценте по сравнению с другими типами тканей. В отличие от традиционных биохимических подходов, в которых отслеживают один или несколько конкретных белков, протеомика, в частности LC-MS/MS, является эффективным методом для распознавания измененной экспрессии белков, а также белков, участвующих в патогенезе заболеваний. В последние годы достигнуты большие успехи в масс-спектрометрической идентификации дифференциально регулируемых белков, биомаркеров, модификации белков и полиморфизмов в различных тканях человека и так называемых «отсутствующих белков» [3].

Отсутствующий белок — это неподтвержденная генетическая последовательность, для которой белок еще не обнаружен [4]. Согласно международному проекту Human Proteome Project (HUPO), в настоящее время имеется 1343 отсутствующих белка без аннотированной функции, предсказанной биоинформатическим анализом или экспериментально изученной. Сложность обнаружения отсутствующих белков может быть связана не только с их низкой распространенностью во многих тканях, но и с их экспрессией только в нескольких типах клеток в человеческом организме.

Рибосомные гены кодируют рибосомные РНК (18S, 28S и 5,8S рРНК), входящие в состав белоксинтезирующих органелл цитоплазмы — рибосом, и собраны в рибосомном повторе (рДНК), представленном в геномах эукариот большим числом копий. Количество повторов рДНК в диплоидных геномах человека варьирует в пределах 200–711 копий [5]. Кластеры tandemных повторов рДНК разного размера локализованы в коротких плечах пяти пар акроцентрических хромосом и формируют ядрышкообразующие районы (ЯОР) хромосом. Количество копий рДНК у человека (параметр R) задается комбинацией пяти пар родительских акроцентрических хромосом. Все копии рДНК в клетке делятся на потенциально активные и неактивные. Как правило, количество активных копий

рДНК пропорционально количеству неактивных копий и составляет примерно 30–40% от общего числа копий. Чем больше в геноме копий рДНК, тем больше и активных копий, которые транскрибируются и обеспечивают нужное количество рРНК для биогенеза рибосом [6].

Ранее было показано, что уровень биогенеза рибосом, который зависит от числа копий рДНК в геноме, может влиять на процессы зачатия и течения беременности. Анализ доли нежизнеспособных зигот в выборках супружеских пар с нормальной плодовитостью, с бесплодием и с невынашиванием показал, что зиготические потери в выборке здоровых пар значимо ниже, чем в выборках с репродуктивными нарушениями. Следовательно, зиготический отбор по геномной дозе активных копий рДНК может быть в числе факторов, определяющих репродуктивные нарушения у некоторых пар. Иными словами, очень низкое и очень высокое содержание рДНК в геноме эмбриона потенциально может препятствовать нормальному процессу эмбриогенеза [7]. Другое исследование показало, что при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) успешность процедуры зависит от общего числа копий рДНК в геноме женщины [8]. Женщины с низким количеством копий рДНК имели меньшие шансы для наступления беременности при процедуре ЭКО. Одна из гипотез, объясняющая этот факт, предполагала, что женщины с низким числом копий рДНК передают эмбриону более низкое их число, которого недостаточно для успешного эмбриогенеза.

Таким образом, уровень и наличие либо отсутствие специфических протеомов в хорионе должны соответствовать определенному количеству различных форм ДНК в составе внеклеточной ДНК.

Цель исследования — идентифицировать малораспространенные белки и определить рДНК в геноме матери и плода в процессе эмбриогенеза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с мая по июль 2023 г. на базе ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ выполнено сплошное проспективное исследование пациенток с невынашиванием. Исключали наблюдения, в которых не удалось получить все три биологические среды за первые 3 ч. Критерии включения: неразвивающаяся беременность неясного генеза; тератогенный эффект; прерывание беременности (аборт) по собственному желанию. Критерии исключения: другие акушерские осложнения.

В исследование вошли 45 пациенток, которые были разделены на три группы. 25 (группа I) пациенток были госпитализированы по поводу неразвивающейся беременности сроком 5–13 недель. У пяти из них была зарегистрирована анэмбриония, у остальных 20 — неразвивающаяся беременность неясного генеза, кроме того у этих пациенток при УЗИ обнаружено несоответствие антропометрических данных мертвых эмбрионов с гестационным возрастом (в малых сроках отсутствовало сердцебиение, а при сроках свыше 7 недель выявлено снижение копчиково-теменного размера на 3–5 недель). У пяти пациенток (группа II) было проведено прерывание беременности после консультации с генетиком и проведения консилиума по медицинским показаниям (тератогенные эффекты) на сроке 13–21 неделя. Контрольной группой (группа III) служили 15 здоровых пациенток, у которых не было проблем с репродуктивной функцией, сделавших

искусственное прерывание беременности по собственному желанию (артифициальный аборт) на сроке 8–11 недель.

У всех обследуемых в процессе операции отбирали ткань хориона и/или эмбриона (образец Э) и ткань децидуальной оболочки (образец Д). Кроме того, перед операцией у женщин брали кровь из кубитальной вены (образец К).

Белки хориона пациенток при замершей беременности и после артифициальных абортов исследовали с помощью tandemной масс-спектрометрии с электроспреевой ионизацией (LC-MS/MS), как описано ранее [9]. Протоподготовка ворсин хориона для последующего протеомного анализа включала экстракцию белков с помощью лизирующего буфера на основе 2% SDS (додецилсульфат натрия), обработку ультразвуком, процедуру 1DE-гель концентрирования для удаления SDS [9]. Содержание белка в экстрактах ворсин хориона определяли с помощью бицинхониновой кислоты в качестве стандарта [10].

Восстановление, алкилирование с йодацетамидом и триптический гидролиз в геле проводили, как описано ранее [11]. Смесь пептидов анализировали с использованием хроматографической системы Ultimate 3000 nano-flow HPLC (Dionex, США), интегрированной с масс-спектрометром Orbitrap Q Exactive HF (Thermo Scientific, США) и с источником электростатической ионизации Nanospray Flex ion source (Thermo Scientific, США) [9].

Масс-спектры в формате «.raw» конвертировали в соответствующие mgf-файлы с помощью программы ProteoWizard MS Convert v. 3.0.6867 (<http://proteowizard.sourceforge.net>). Файлы были импортированы в платформу SearchGUI (v. 3.3.17) [12] и проанализированы с помощью поисковых алгоритмов X!Tandem и MS-GF+ по базе данных SwissProt (v. 2.22.2022, формат FASTA) для вида *Homo sapiens*. Поиск проводили по базе данных инвертированных и случайных последовательностей аминокислот (decoy). Интегратор PeptideShaker [13] использовали для получения файлов электронных таблиц Excel с результатами идентификации белков.

Для определения относительного содержания белков, идентифицированных в хорионе, использовали нормированный спектральный количественный фактор NSAF, обладающий высокой воспроизводимостью [14].

Из образцов К, Э и Д выделяли ДНК методом экстракции органическими растворителями. Раствор, содержащий 0,04 М ЭДТА, 2% лаурилсаркозилата натрия и 150 мкг/мл РНКазы А (Sigma, США), добавляли к образцам на 45 мин при 37 °С, обрабатывали протеиназой К (200 мкг/мл, Promega, США) в течение 24 ч при 37 °С, экстрагировали равными объемами смеси фенол/хлороформ/изоамиловый спирт (25 : 24 : 1), фенола и смеси хлороформ/изоамиловый спирт (24 : 1). ДНК осаждали добавлением 1/10 объема 3 М ацетата натрия (рН 5,2) и 2,5 объемов ледяного этилового спирта. Фенол стабилизировали 8-гидроксихинолином. ДНК собирали путем центрифугирования при 10 000 G в течение 15 мин при 4 °С, промывали 70%-м этанолом (об./об.), высушивали и растворяли в воде.

Определение копийности рибосомных генов: в ДНК определяли число копий рДНК методом нерадиоактивной количественной гибридизации NQN [5]. Для выявления рДНК человека (образец GenBank № U13369) использовали смесь зондов к рДНК олиго(18S) биотин-CTGTAATGATCCCTCCGCAGGTTACCTAC и олиго (28S) биотин-TATCGGTCTCGTGCCGGTATTAGCCTTAG.

Денатурированную ДНК наносили на фильтр (Optitran BA-S85, GE Healthcare, США) в количестве 4–6 точек на каждый образец. Стандартные образцы геномной ДНК (50 нг/мл) с известным содержанием рДНК наносили на тот же фильтр, чтобы построить калибровочную кривую зависимости интенсивности сигнала от числа копий рДНК. ДНК фага лямбда (50 нг/мл) также наносили на тот же фильтр, чтобы контролировать уровень шума. Затем фильтр прогревали при 80 °С в вакууме в течение 1,5 ч. После завершения гибридизации мембранный фильтр обрабатывали конъюгатом стрептавидина с щелочной фосфатазой (Sigma, США) и помещали в раствор субстратов для щелочной фосфатазы (бром-хлор-индолил-фосфат/нитро-блю-тетразолиум, BCIP/NBT). Затем фильтр промывали водой, высушивали в темноте и сканировали. Для количественного определения рДНК использовали программу «Imager 6», позволяющую вычислять интегральную интенсивность сигнала от каждой точки. Сигналы от всех точек, соответствующих одному и тому же образцу, суммировали и вычисляли среднее арифметическое и среднеквадратическую ошибку каждого образца.

Принципы расчета размера выборки не применяли. Методы статистического анализа данных: описательная статистика для количественных переменных представлена в формате среднего, медиан и разброса значений. Сравнение выборок попарно проводили с помощью рангового критерия Манна–Уитни (*U*-критерий) (*p*). Этот критерий наиболее соответствует нашей задаче, в связи с небольшим размером выборок в исследовании, при этом критерий допустимо применять при сравнении двух групп при наличии в каждой не менее трех разных значений признака. Для расчета применили программу StatPlus2007 (<http://www.analystsoft.com/>). Различия признавали статистически значимыми при *p* < 0,05. При прогнозировании замершей беременности у пациенток использовали количество копий рДНК в геноме эмбрионов. В связи с тем что размер выборки был ограничен, наши результаты носят предварительный и описательный характер.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бесплодие стало глобальной проблемой здравоохранения: число людей, страдающих от этого заболевания, растет с каждым годом. Процедура ЭКО открывает большие перспективы для лечения бесплодия. Однако регуляция раннего эмбрионального развития сложна, и в ней происходит ряд процессов, в том числе переход от матери к зиготе. Раннее эмбриональное развитие человека могут осложнять геномные ошибки, возникающие после оплодотворения. Ядерные аномалии, встречающиеся у эмбрионов человека, особенно полученных в результате ЭКО, связаны с повреждением ДНК, анеуплоидией и снижением потенциала развития. Во время раннего эмбрионального развития транскрипция и экспрессия определенных генов в зародыше претерпевают ряд изменений [15].

Сравнительный протеомный анализ

Многокопийные гены, кодирующие рРНК рибосом (рДНК), определяют биогенез рибосом, а значит, и уровень биосинтеза белка в организме, особенно на ранних стадиях эмбрионального развития [16, 17]. Сравнительный протеомный анализ может дать новое представление

Таблица 1. Специфические для беременности гликопротеины (PSG), выявленные в ворсинах хориона человека с помощью панорамной масс-спектрометрии (LC-MS/MS)

##	Идентификатор белка в базе знаний UniProt	Название гена	Название белка	Биологический процесс	Значение NSAF	
					Артифициальный аборт	Замершая беременность
1	Q00887	<i>PSG9</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 9	Процесс в иммунной системе (GO:0002376)	0,0099	0,0051
2	Q9UQ74	<i>PSG8</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 8	Процесс в иммунной системе (GO:0002376)	0,0053	не опр.
3	Q13046	<i>PSG7</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 7	Репродуктивный процесс (GO:0022414)	0,0054	не опр.
4	Q00889	<i>PSG6</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 6	Процесс в иммунной системе (GO:0002376)	0,0051	0,0058
				Репродуктивный процесс (GO:0022414)		
5	Q15238	<i>PSG5</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 5	Клеточная адгезия (GO:0007155)	0,0129	0,0094
				Репродуктивный процесс (GO:0022414)		
6	Q00888	<i>PSG4</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 4	Процесс в иммунной системе (GO:0002376)	0,0159	не опр.
				Репродуктивный процесс (GO:0022414)		
7	Q16557	<i>PSG3</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 3	Процесс в иммунной системе (GO:0002376)	0,0132	0,0079
				Репродуктивный процесс (GO:0022414)		
8	P11465	<i>PSG2</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 2	Клеточная адгезия (GO:0007155)	0,0146	0,0087
				Репродуктивный процесс (GO:0022414)		
9	Q9UQ72	<i>PSG11</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 11	Клеточная адгезия (GO:0007155)	0,0108	0,0089
				Репродуктивный процесс (GO:0022414)		
10	P11464	<i>PSG1</i>	Трофобластический бета-1-гликопротеин 1	Процесс в иммунной системе (GO:0002376)	0,0072	0,0064
				Репродуктивный процесс (GO:0022414)		

Примечание: NSAF — нормированный спектральный количественный фактор, отражающий содержание белка.

о биологических путях, лежащих в основе патогенеза самопроизвольного выкидыша. Поэтому на первом этапе исследования методом панорамной масс-спектрометрии нами была проведена оценка изменений белкового профиля хориона человека при замершей беременности. Среди идентифицированных белков были выявлены гликопротеины, специфичные для беременности (PSG; табл. 1). PSG человека представляют собой группу молекул, почти исключительно экспрессируемых плацентарными трофобластами (ворсинами хориона) во время беременности. Десять кодирующих белок и тесно связанных генов PSG человека (PSG1–PSG9 и PSG11) образуют подгруппу семейства генов карциноэмбриональных антигенов CEA [18] (<https://www.proteinatlas.org/humanproteome/tissue/placenta>), важного опухолевого маркера для колоректальных и некоторых других карцином [19]. Нам удалось идентифицировать всех членов подгруппы семейства CEA (табл. 1). Кроме того, при замершей беременности обнаружено заметное снижение содержания (оцененное по значениям NSAF) таких гликопротеинов, как PSG3 и PSG2, гликопротеины PSG7 и PSG4 не были детектированы в ткани хориона. Снижение PSG7 во время пренатального развития может приводить к потере беременности [20, 21]. Таким

образом, наши данные о том, что низкие уровни PSG связаны с плохими исходами беременности, согласуются с результатами других авторов [18].

Кроме того, в образцах хориона после абортов выявлена альфа-L-фукозидаза, которая играет важную роль в адгезии клеток во время прикрепления и отсоединения плодных оболочек [22]. Мы также обнаружили снижение экспрессии белка ретикуллона-4 (RTN4) при гибели эмбрионов, который участвует в процессе апоптоза (GO: 0006915). Дефицит RTN4 может привести к таким фенотипам, как «аномальная морфология слоя трофобласта», «задержка роста эмбриона», «уменьшение размера плода» и «эмбриональная летальность» [23].

При гибели эмбрионов в образцах хориона белки PSG8, PSG7, PSG4 не определялись, Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6 (Q00889, *PSG6*) отличался очень низким содержанием по отношению к контролю (табл. 1).

Кроме того, при замершей беременности в ворсинах хориона мы обнаружили снижение по сравнению с контрольными образцами хориона содержания таких белков, как Coactosin-like protein (*COTL1*), Protein canopy homolog 2 (*CNPY2*), Sideroflexin-3 (*SFXN3*), Prohibitin-2 (*PHB2*) и Hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (*HAPLN1*). Например, *HAPLN1* необходим для образования агрегатов

Таблица 2. Описательная статистика для параметра R

Тип ткани	Параметры	Группа I (n = 25)	Группа II (n = 5)	Группа III (n = 15)
Периферическая кровь матери	Среднее арифметическое	417 ± 88	373 ± 183	425 ± 78
	Интервал	322–629	191–713	314–612
	Медиана	398	442	412
Ткань эмбриона	Среднее арифметическое	373 ± 183	363 ± 82	468 ± 134
	Интервал	191–713	242–436	295–723
	Медиана	261	401	478
Децидуальная оболочка	Среднее арифметическое	405 ± 92	434 ± 36	422 ± 70
	Интервал	204–595	379–473	318–580
	Медиана	405	445	409

Примечание: данные представлены в виде значений медиан (min–max); описательная статистика для количественных переменных представлена в формате среднего арифметического и стандартного отклонения — M (SD); образец К — кровь из кубитальной вены пациентки; образец Э — ткань эмбриона; образец Д — ткань децидуальной оболочки.

хрящевых протеогликанов, имеющих широкий спектр биологических функций. Отсутствие HARLN1 приводит к перинатальной летальности, сопровождающейся тяжелой хондродисплазией [24] и пороками развития сердца [25].

Таким образом, сравнительный протеомный анализ позволил установить перечень низкопредставленных специфичных для развития беременности белков, характеризующихся значительными изменениями содержания (снижение и/или отсутствие) в раннем эмбриональном развитии при самопроизвольном выкидыше.

Генетические исследования

Как известно, уровень биосинтеза белка в организме определяется биогенезом рибосом, многокопийными генами, кодирующими рРНК рибосом (рДНК), что является одной из характеристик адаптационных возможностей человека. В связи с этим на следующем этапе проводили определение рДНК в геноме матери и плода в процессе эмбриогенеза. В табл. 2 представлены экспериментальные данные, отражающие число копий рДНК (параметр R) в ДНК лейкоцитов крови, децидуальной оболочки и в ДНК эмбрионов.

Группа I (рисунок) — неразвивающаяся беременность (№ 1–25) или предполагаемое (визуально) отсутствие эмбриона (№ 20–25). Образцы ДНК, выделенной из клеток крови и из ткани Д одной и той же женщины, не различались по содержанию рДНК ($p > 0,05$). Этот факт подтверждает ранее полученные данные об одинаковом содержании рДНК в различных тканях одного и того же организма [26].

Геномы эмбрионов (ткань Э) значительно отличались от геномов матерей (ткани К и Д) по числу копий рДНК. Интересно отметить, что отличия были зафиксированы для пяти случаев (№ 20–25), когда визуально эмбрион не определялся. По-видимому, остановка деления клеток произошла на раннем сроке беременности. Среди материнских клеток, скорее всего, присутствуют и клетки другого организма. Возможно, содержание рДНК в этих клетках еще более низкое.

По соотношению содержания рДНК в геноме эмбриона и в клетках матери все эмбрионы в группе I четко разделились на две подгруппы. В подгруппе Ia ($n = 20$) параметр R(Э) был в 1,4–3,3 раза ниже (среднее — 1,7 раза; $p < 0,001$), чем R(К или Д). В подгруппе Ib ($n = 5$) параметр R(Э) был в 1,7–2 раза выше (среднее — 1,8 раза; $p = 0,02$), чем R(К). Таким образом, остановка эмбриогенеза ассоциирована либо со слишком низким, либо со слишком высоким

содержанием рДНК в геноме эмбриона по сравнению с геномом женщины.

Группа II — прерывание беременности по медицинским показаниям (энцефалоцеле, признаки рудиментарного поражения нижней конечности, ЦНС-акrania, синдром Эдвардса и сращение легочной артерии и аорты у плода). В этой группе геном у 4 эмбрионов содержал больше копий рДНК, чем в группе Ia ($p = 0,01$). Различия между группами IIК и IIЭ были недостоверны. Только один образец ДНК эмбриона отличался от ДНК лейкоцитов женщины более низким содержанием рДНК.

Для групп здоровой и замершей беременности наиболее значимые результаты получены только для эмбрионов (рисунок), при этом пороговое значение повторов рДНК составляло 322, при более низких значениях рДНК в наших наблюдениях происходила гибель эмбрионов.

Анализ изложенных данных позволяет сделать следующие выводы

В тканях хориона при гибели эмбрионов происходят глубокие нарушения состава белка и наличия генов, участвующих в развитии беременности. Так, низкие уровни PSG были связаны с плохими исходами беременности. В частности, в хорионе при замершей беременности не был зафиксирован специфический для беременности бета-1-гликопротеин 7 (PSG7), снижение которого во время пренатального развития может приводить к потере беременности.

Мы также обнаружили снижение экспрессии белка ретикуллона-4 (RTN4) при гибели эмбрионов, который участвует в процессе апоптоза (GO: 0006915). Дефицит RTN4 может привести к таким фенотипам, как «аномальная морфология слоя трофобласта», «задержка роста эмбриона», «уменьшение размера плода» и «эмбриональная летальность» [23].

Содержание рДНК одинаково в клетках крови и в клетках децидуальной оболочки одного и того же женского организма.

Определены пороговые значения повторов рДНК в тканях эмбрионов (322), после снижения которых происходило прерывание беременности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Замершая беременность ассоциирована с выраженным дисбалансом по содержанию рДНК в геномах эмбриона и матери. В большинстве случаев геном эмбриона содержит достоверно меньше копий рДНК, чем геном

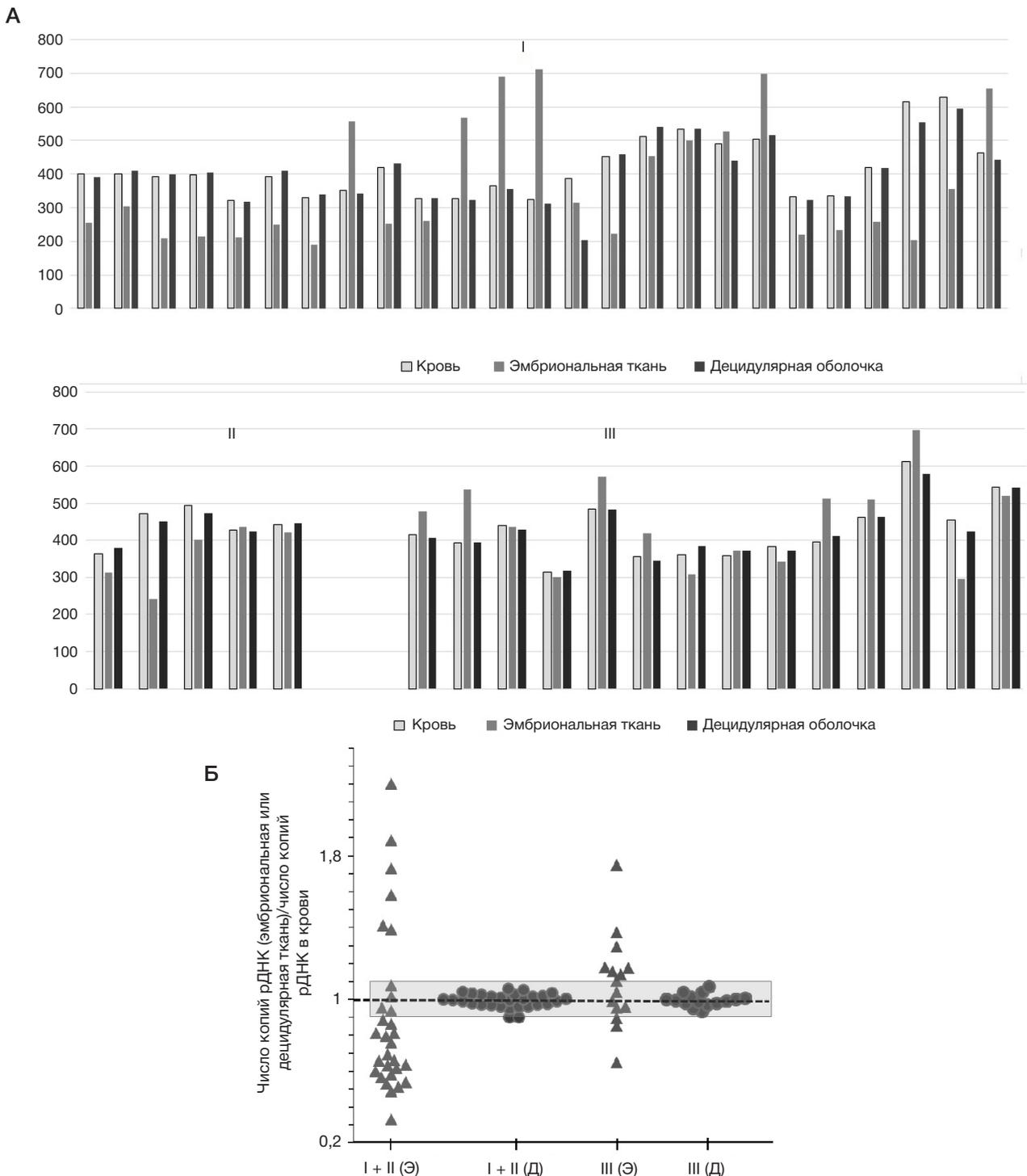


Рис. Число копий рДНК в ДНК, выделенной из трех типов клеток в группах I–III. **А.** Приводится среднее значение числа копий в образце ДНК ($n = 3$) и ошибка измерения. **Б.** Изменения в числе копий рДНК в эмбриональной (Э) и децидуальной (Д) тканях по отношению к содержанию рДНК в лейкоцитах крови

матери и геномы других эмбрионов, развитие которых не прерывалось самопроизвольно. Очень низкое содержание рДНК в геноме, по-видимому, ассоциировано с низким количеством рибосом, что не может обеспечить приемлемый для развития конкретно данного эмбриона уровень синтеза белка. Ранее было показано, что низкое число копий рДНК в геноме человека (менее 300 копий) ассоциировано с более низкой продолжительностью жизни и с развитием деменции в пожилом возрасте [7, 27]. Моногенное заболевание муковисцидоз, вызванное мутацией в гене *CFTR*, ассоциировано с большим количеством копий рДНК в геноме больного.

Мультифакториальное заболевание шизофрения также ассоциировано с увеличенным уровнем рДНК в геноме больного [27, 28]. По-видимому, малое количество рДНК в геноме не позволяет реализоваться геному с генетической патологией, эмбриогенез останавливается на ранней стадии. Только пять хромосом в геноме человека содержат рДНК, кодирующую рибосомную РНК, из которой при участии определенных белков собирается рибосома — молекулярная машина, синтезирующая все белки нашего организма [17, 29]. Очень высокое содержание рДНК в геноме эмбриона по сравнению с материнским геномом также негативно сказывается на процессе эмбриогенеза.

Возможны два объяснения этому факту. Во-первых, высокий уровень биогенеза рибосом, обусловленный большим количеством копий рДНК в геноме эмбриона, требует от материнского организма большого количества питательных веществ. Если геном матери содержит низкое количество копий рДНК, то он не сможет реализовать потребности эмбриона. Во-вторых, геномы с большим числом копий рДНК могут содержать мутации, которые блокируют эмбриогенез на более поздних стадиях, но позволяют развиваться зародышу на ранней стадии. Геномы с малым количеством рДНК и наличием этой генетической патологии отторгаются уже на ранней стадии эмбриогенеза.

ВЫВОДЫ

Определение содержания бета-1-гликопротеинов, специфичных для беременности PSG8 (Pregnancy-

specific beta-1-glycoprotein 8), PSG7 (Putative pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 7), PSG6 (Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 6) и PSG4 (Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein 4), может быть полезным для пренатальной прогнозирования развития беременности. Неразвивающаяся беременность в большинстве случаев (в 16 из 20 исследованных) ассоциирована с низким содержанием рДНК в ДНК эмбриона по сравнению с контрольной группой (нормальная беременность). Низкий показатель R отражает неспособность клеток обеспечить приемлемый для развития эмбриона уровень биогенеза рибосом. Определение специфических белков в ворсинках хориона и числа копий рДНК в геномах потенциальных родителей с последующим моделированием числа копий рДНК у эмбриона может помочь в установлении причин бесплодия у супружеских пар и прогнозировании развития существующей беременности.

Литература

1. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002; 32 с.
2. Tarrade A, Lai Kuen R, Malassiné A, et al. Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. *Lab Invest.* 2001; 81 (9): 1199–211. Available from: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780334>.
3. Elguoshy A, Magdeldin S, Xu B, et al. Why are they missing? Bioinformatics characterization of missing human proteins. *J Proteomics.* 2016; 149: 7–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.08.005>.
4. Zhou L, Wong L, Wen Bin Goh W. Understanding missing proteins: a functional perspective. *Drug Discov Today.* 2018; 23 (3): 644–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.11.011>.
5. Malinovskaya E, Ershova E, Golimbet V, et al. Copy number of human ribosomal genes with aging: unchanged mean, but narrowed range and decreased variance in elderly group. *Front Genet.* 2018; 9: 306. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00306>.
6. Лягунова Н. А., Вейко Н. Н. Рибосомные гены в геноме человека: идентификация четырех фракций, их локализация в ядрышке и метафазных хромосомах. *Генетика.* 2010; 46 (9): 1205–9.
7. Пороховник Л. Н., Еголина Н. А., Косякова Н. В., и др. Зиготический и эмбриональный отбор по геномной дозе активных рибосомных генов как один из возможных факторов сниженной плодovitости супружеских пар. *Медицинская генетика.* 2012; 11 (6): 31–4.
8. Veiko N, Ershova E, Porokhovnik L, et al. Ribosomal, telomere, and mitochondrial repeat copy number variations in female genomes during ovarian stimulation and the prediction of in vitro fertilization outcome: a pilot study. *Front Biosci (Schol Ed).* 2023; 15 (3): 9. Available from: <https://doi.org/10.31083/j.fbs1503009>.
9. Shkrigunov T, Pogodin P, Zgoda V, et al. Protocol for Increasing the Sensitivity of MS-Based Protein Detection in Human Chorionic Villi. *Curr Issues Mol Biol.* 2022; 44 (5): 2069–88. Available from: <https://doi.org/10.3390/cimb44050140>.
10. Smith P, Krohn R, Hermanson G, et al. Measurement of Protein Using Bicinchoninic Acid Anal Biochem. 1985; 150 (1): 76–85. Available from: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90442-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90442-7).
11. Shevchenko A, Tomas H, Havlis J, et al. In-gel digestion for mass spectrometric characterization of proteins and proteomes. *Nat Protoc.* 2006; 1 (6): 2856–60. Available from: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.468>.
12. Vaudel M, Barsnes H, Berven F, et al. SearchGUI: An open-source graphical user interface for simultaneous OMSSA and X!Tandem searches. *Proteomics.* 2011; 11 (5): 996–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/pmic.201000595>.
13. Vaudel M, Burkhart J, Zahedi R, et al. PeptideShaker enables reanalysis of MS-derived proteomics data sets. *Nat Biotechnol.* 2015; 33 (1): 22–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/nbt.3109>.
14. Neilson K, Keighley T, Pascovici D, et al. Label-free quantitative shotgun proteomics using normalized spectral abundance factors. *Methods Mol Biol.* 2013; 1002: 205–22. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-360-2_17.
15. Godini R, Fallahi H. Dynamics changes in the transcription factors during early human embryonic development. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (5): 6489–502. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcp.27386>.
16. Пороховник Л. Н., Вейко Н. Н., Ершова Е. С., и др. Копийность рибосомной ДНК (рДНК) в геномах женщин как фактор успешности ЭКО и наличия осложнений беременности. *Медицинская генетика.* 2019; 18 (11): 14–25. Available from: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.11.14-25>.
17. Liao C, Pang N, Liu Z, et al. Transient inhibition of rDNA transcription in donor cells improves biogenesis and preimplantation development of embryos derived from somatic cell nuclear transfer. *FASEB J.* 2020; 34 (6): 8283–95. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.202000025RR>.
18. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.* 1999; 9 (2): 67–81. Available from: <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0119>.
19. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: PREGNANCY-SPECIFIC BETA-1-GLYCOPROTEIN 11; PSG11. Available from: <https://omim.org/entry/176401>.
20. Su X, Zhang J, Yang W, et al. Identification of the Prognosis-Related lncRNAs and Genes in Gastric Cancer. *Front Genet.* 2020; 11: 22. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00027>.
21. Khan W, Hammarström S. Identification of a new carcinoembryonic antigen (CEA) family member in human fetal liver—cloning and sequence determination of pregnancy-specific glycoprotein 7. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 168 (1): 214–25. Available from: [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)91696-p](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)91696-p).
22. Jamioł M, Wawrzykowski J, Mojsym W, et al. Activity of selected glycosidases and availability of their substrates in bovine placenta during pregnancy and parturition with and without retained foetal membranes. *Reprod Domest Anim.* 2020; 55 (9): 1093–102. Available from: <https://doi.org/10.1111/rda.13747>.
23. Sui L, An L, Tan K, et al. Dynamic Proteomic Profiles of In Vivo- and In Vitro-Produced Mouse Postimplantation Extraembryonic Tissues and Placentas. *Biol Reprod.* 2014; 91 (155): 1–16. Available from: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.124248>.
24. Watanabe N, Kato T, Fujita A, et al. Cooperation between mDia1 and ROCK in Rho-induced actin reorganization. *Nat Cell Biol.* 1999; 1 (3): 136–43. Available from: <https://doi.org/10.1038/11056>.
25. Wirrig E, Snarr B, Chintalapudi M, et al. Cartilage link protein 1 (Crtl1), an extracellular matrix component playing an important role in heart development. *Dev Biol.* 2007; 310 (2): 291–303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.07.041>.
26. Veiko N, Ershova S, Veiko R, et al. Mild cognitive impairment

is associated with low copy number of ribosomal genes in the genomes of elderly people. *Front Genet.* 2022; 13: 967448. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.967448>.

27. Ershova E, Malinovskaya E, Golimbet V, et al. Copy number variations of satellite III (1q12) and ribosomal repeats in health and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020; 223: 199–212. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.07.022>.

References

- Sidelnikova VM. Privychnaya poterya beremennosti. M.: Triada-H, 2002; 32 s. Russian.
- Tarrade A, Lai Kuen R, Malassiné A, et al. Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. *Lab Invest.* 2001; 81 (9): 1199–211. Available from: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780334>.
- Elguoshy A, Magdeldin S, Xu B, et al. Why are they missing? Bioinformatics characterization of missing human proteins. *J Proteomics.* 2016; 149: 7–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.08.005>.
- Zhou L, Wong L, Wen Bin Goh W. Understanding missing proteins: a functional perspective. *Drug Discov Today.* 2018; 23 (3): 644–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.11.011>.
- Malinovskaya E, Ershova E, Golimbet V, et al. Copy number of human ribosomal genes with aging: unchanged mean, but narrowed range and decreased variance in elderly group. *Front Genet.* 2018; 9: 306. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00306>.
- Lyapunova NA, Veiko NN. Ribosomnye geny v genome cheloveka: identifikatsiya chetyrekh fraktsij, ih lokalizatsiya v yadryshke i metafaznyh hromosomah. *Genetika.* 2010; 46 (9): 1205–9.
- Porohovnik LN, Egolina NA, Kosyakova NV, i dr. Zigoticheskij i embrional'nyj otbor po genomnoj doze aktivnyh ribosomnyh genov kak odin iz vozmozhnyh faktorov snizhennoj plodovitosti supruzheskih par. *Medicinskaya genetika.* 2012; 11 (6): 31–4. Russian.
- Veiko N, Ershova E, Porokhovnik L, et al. Ribosomal, telomere, and mitochondrial repeat copy number variations in female genomes during ovarian stimulation and the prediction of in vitro fertilization outcome: a pilot study. *Front Biosci (Schol Ed).* 2023; 15 (3): 9. Available from: <https://doi.org/10.31083/j.fbs1503009>.
- Shkrigunov T, Pogodin P, Zgoda V, et al. Protocol for Increasing the Sensitivity of MS-Based Protein Detection in Human Chorionic Villi. *Curr Issues Mol Biol.* 2022; 44 (5): 2069–88. Available from: <https://doi.org/10.3390/cimb44050140>.
- Smith P, Krohn R, Hermanson G, et al. Measurement of Protein Using Bicinchoninic Acid Anal Biochem. 1985; 150 (1): 76–85. Available from: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(85\)90442-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(85)90442-7).
- Shevchenko A, Tomas H, Havlis J, et al. In-gel digestion for mass spectrometric characterization of proteins and proteomes. *Nat Protoc.* 2006; 1 (6): 2856–60. Available from: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.468>.
- Vaudel M, Barsnes H, Berven F, et al. SearchGUI: An open-source graphical user interface for simultaneous OMSSA and X!Tandem searches. *Proteomics.* 2011; 11 (5): 996–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/pmic.201000595>.
- Vaudel M, Burkhardt J, Zahedi R, et al. PeptideShaker enables reanalysis of MS-derived proteomics data sets. *Nat Biotechnol.* 2015; 33 (1): 22–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/nbt.3109>.
- Neilson K, Keighley T, Pascovici D, et al. Label-free quantitative shotgun proteomics using normalized spectral abundance factors. *Methods Mol Biol.* 2013; 1002: 205–22. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-62703-360-2_17.
- Godini R, Fallahi H. Dynamics changes in the transcription factors during early human embryonic development. *J Cell Physiol.* 2019; 234 (5): 6489–502. Available from: <https://doi.org/10.1002/jcp.27386>.
- Porohovnik LN, Veiko NN, Ershova ES, i dr. Kopijnost' ribosomnoj DNK (rDNK) v genomah zhenshchin kak faktor uspešnosti EKO i nalichiya oslozhnenij beremennosti. *Medicinskaya genetika.* 2019; 18 (11): 14–25. Available from: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.11.14-25>. Russian.
- Liao C, Pang N, Liu Z, et al. Transient inhibition of rDNA transcription in donor cells improves ribosome biogenesis and preimplantation development of embryos derived from somatic cell nuclear transfer. *FASEB J.* 2020; 34 (6): 8283–95. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.202000025RR>.
- Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.* 1999; 9 (2): 67–81. Available from: <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0119>.
- An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders: PREGNANCY-SPECIFIC BETA-1-GLYCOPROTEIN 11; PSG11. Available from: <https://omim.org/entry/176401>.
- Su X, Zhang J, Yang W, et al. Identification of the Prognosis-Related lncRNAs and Genes in Gastric Cancer. *Front Genet.* 2020; 11: 22. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00027>.
- Khan W, Hammarström S. Identification of a new carcinoembryonic antigen (CEA) family member in human fetal liver--cloning and sequence determination of pregnancy-specific glycoprotein 7. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 168 (1): 214–25. Available from: [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)91696-p](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)91696-p).
- Jamioł M, Wawrzykowski J, Mojsym W, et al. Activity of selected glycosidases and availability of their substrates in bovine placenta during pregnancy and parturition with and without retained foetal membranes. *Reprod Domest Anim.* 2020; 55 (9): 1093–102. Available from: <https://doi.org/10.1111/rda.13747>.
- Sui L, An L, Tan K, et al. Dynamic Proteomic Profiles of In Vivo- and In Vitro-Produced Mouse Postimplantation Extraembryonic Tissues and Placentas. *Biol Reprod.* 2014; 91 (155): 124–16. Available from: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.124248>.
- Watanabe N, Kato T, Fujita A, et al. Cooperation between mDia1 and ROCK in Rho-induced actin reorganization. *Nat Cell Biol.* 1999; 1 (3): 136–43. Available from: <https://doi.org/10.1038/11056>.
- Wirrig E, Snarr B, Chintalapudi M, et al. Cartilage link protein 1 (Crtl1), an extracellular matrix component playing an important role in heart development. *Dev Biol.* 2007; 310 (2): 291–303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.07.041>.
- Veiko N, Ershova S, Veiko R, et al. Mild cognitive impairment is associated with low copy number of ribosomal genes in the genomes of elderly people. *Front Genet.* 2022; 13: 967448. Available from: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.967448>.
- Ershova E, Malinovskaya E, Golimbet V, et al. Copy number variations of satellite III (1q12) and ribosomal repeats in health and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020; 223: 199–212. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.07.022>.
- Kondrateva E, Ershova E, Nikolaeva E, i dr. Rezul'taty izucheniya kompleksa ribosomnyh genov cheloveka pri mukoviscidoze. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 7–16. Available from: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-7-16>.
- Sun Y, Hu X, Qiu D, et al. rDNA Transcription in Developmental Diseases and Stem Cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2023; 19 (4): 839–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10504-6>.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ *CYP1A2* КАК ПРЕДИКТОРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПРИ АНОВУЛЯТОРНОМ БЕСПЛОДИИ

А. В. Лапштаева¹✉, И. В. Сычев², А. И. Адамчик³, Д. В. Пузакова¹, В. С. Мармулева⁴, Д. А. Сычев^{2,5}

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

² Российский научный центр хирургии имени Б. В. Петровского, Москва, Россия

³ Мордовская республиканская центральная клиническая больница, Саранск, Россия

⁴ Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Россия

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Ановуляторное бесплодие остается значительной медико-социальной проблемой, требующей разработки новых подходов к персонализированному ведению пациентов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Фармакогенетическое тестирование полиморфизмов генов метаболизма гормонов может способствовать оптимизации протоколов овариальной стимуляции и повышению эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Целью исследования было оценить возможную ассоциацию между полиморфными вариантами генов изоферментов CYP (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*) и клинической эффективностью программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием. Проведен анализ 18 полиморфизмов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1* и *CYP19A1* с использованием генотипирования на платформе Illumina iScan. Носительство генотипов T/T rs2470890 и A/A rs762551 гена *CYP1A2* ассоциировано с увеличением вероятности наступления беременности (OR = 3,824; 95% CI: 1,150–12,713, $p = 0,023$ и OR = 4,030; 95% CI: 1,372–11,839, $p = 0,009$ соответственно). Для остальных исследованных полиморфизмов, включая rs1048943, rs1800031, rs4646903, rs2606345 (ген *CYP1A1*), rs2069514 (ген *CYP1A2*), rs743572, rs104894136 (ген *CYP17A1*), rs10046, rs936306, rs700518, rs749292, rs1062033, rs2470152, rs28757157, rs6493497, rs7176005 (*CYP19A1*), статистически достоверных различий в частоте встречаемости генотипов между группами сравнения выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные данные пилотного исследования указывают на потенциальную роль генетических вариантов гена *CYP1A2* rs2470890 и rs762551 в модуляции индивидуального ответа на терапию и эффективности программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием.

Ключевые слова: ановуляторное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, цитохром P450, фармакогенетика, *CYP1A2*, rs2470890, rs762551

Вклад авторов: Д. А. Сычев, А. В. Лапштаева — концепция и дизайн исследования, организация исследования, подготовка и утверждение рукописи; И. В. Сычев, В. С. Мармулева — статистический анализ, работа с базой данных; Д. В. Пузакова — техническое редактирование; А. В. Лапштаева, А. И. Адамчик, Д. В. Пузакова — поиск литературы, подготовка рукописи; А. В. Лапштаева, А. И. Адамчик — сбор клинического и биологического материала.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева» (протокол № 116 от 12 мая 2023 г.). Все участники исследования подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Анна Васильевна Лапштаева
ул. Большевикская, д. 68, г. Саранск, 430005, Россия; av_lapshtaeva@mail.ru

Статья получена: 25.12.2025 **Статья принята к печати:** 12.01.2026 **Опубликована онлайн:** 22.01.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.001

Авторские права: © 2026 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/>).

CYP1A2 PHARMACOGENETIC MARKERS AS CLINICAL PREGNANCY PREDICTORS IN THE IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS FOR ANOVULATORY INFERTILITY

Lapshtaeva AV¹✉, Sychev IV², Adamchik AI³, Puzakova DV¹, Marmuleva VS⁴, Sychev DA^{2,5}

¹ National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

² Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

³ Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia

⁴ Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Anovulatory infertility remains a significant medical and social issue requiring the development of new approaches to personalized patient management in assisted reproductive technology programs. Pharmacogenetic testing of hormone metabolism gene polymorphisms can contribute to optimization of ovarian stimulation protocols and higher in vitro fertilization (IVF) efficacy. The study aimed to assess a possible association of polymorphic variants of CYP isoenzyme genes (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*) with the IVF program clinical efficacy in patients with anovulatory infertility. A total of 18 polymorphisms of the *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, and *CYP19A1* genes were analyzed by genotyping on the Illumina iScan platform. The *CYP1A2* T/T rs2470890 and A/A rs762551 genotype carrier state is associated with the increased likelihood of getting pregnant (OR = 3.824; 95% CI: 1.150–12.713, $p = 0.023$ and OR = 4.030; 95% CI: 1.372–11.839, $p = 0.009$, respectively). As for other studied polymorphisms, including rs1048943, rs1800031, rs4646903, rs2606345 (gene *CYP1A1*), rs2069514 (gene *CYP1A2*), rs743572, rs104894136 (gene *CYP17A1*), rs10046, rs936306, rs700518, rs749292, rs1062033, rs2470152, rs28757157, rs6493497, rs7176005 (*CYP19A1*), no significant differences in the abundance of genotypes between comparison groups were revealed ($p > 0.05$). The pilot study data obtained suggest the potential role of the *CYP1A2* gene rs2470890 and rs762551 variants in modulation of the individual response to treatment and the IVF program efficacy in patients with anovulatory infertility.

Keywords: anovulatory infertility, in vitro fertilization, cytochrome P450, pharmacogenetics, *CYP1A2*, rs2470890, rs762551

Author contribution: Sychev DA, Lapshtaeva AV — study concept and design, study management, manuscript writing and approval; Sychev IV, Marmuleva VS — statistical analysis, database work; Puzakova DV — technical editing; Lapshtaeva AV, Adamchik AI, Puzakova DV — search for literature, manuscript writing; Lapshtaeva AV, Adamchik AI — clinical and biological material collection.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the ethics committee of the National Research Ogarev Mordovia State University (protocol no. 116 dated 12 May 2023). All the subject submitted the informed consent to take part in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anna V. Lapshtaeva
Bolshevistskaya, 68, Saransk, 430005, Russia; av_lapshtaeva@mail.ru

Received: 25.12.2025 **Accepted:** 12.01.2026 **Published online:** 22.01.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.001

Copyright: © 2026 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/>).

Ановуляторное бесплодие, представляющее собой нарушение репродуктивной функции вследствие отсутствия овуляции занимает одну из лидирующих позиций в структуре женского бесплодия. Его актуальность обусловлена не только высокой распространенностью, составляющей, по данным различных авторов, от 25 до 30% всех случаев женского бесплодия, но и сложным патогенезом, многообразием клинических форм и выраженным влиянием на общее состояние здоровья пациентки, выходящим далеко за рамки репродуктивной дисфункции [1].

Патогенез данного расстройства многоуровневый и полиэтиологичный. Независимо от первичного уровня поражения — гипоталамус, гипофиз, яичники или периферические эндокринные железы, конечным результатом патологического каскада является глубокая дезинтеграция гипоталамо-гипофизарной яичниковой системы, приводящая к нарушению процессов роста, доминирования и разрыва доминантного фолликула. В основе лежит дисрегуляция цирхорального ритма секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что влечет за собой нарушение синтеза и пульсационной секреции фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов, и, как следствие, блокаду процесса фолликулогенеза и овуляции [1, 2].

Этиотропная терапия ановуляторного бесплодия направлена на восстановление овуляторной функции яичников методами гормональной стимуляции, классифицируемой в зависимости от точки приложения на непрямую (антиэстроновую) и прямую (гонадотропную). Однако, несмотря на наличие эффективных протоколов контролируемой овариальной стимуляции, сохраняются значительные проблемы, связанные не только с резистентностью к терапии, высоким риском развития осложнений, таких как синдром гиперстимуляции яичников и многоплодная беременность, но и психологическим дискомфортом пациентки и ее партнера ввиду длительности и цикличности лечебных протоколов [3–5].

Современная репродуктология уделяет значительное внимание поиску генетических маркеров, позволяющих прогнозировать ответ на стимуляцию овуляции и эффективность программы ЭКО. В контексте ановуляторного бесплодия генетические исследования сфокусированы на полиморфизмах генов, регулирующих фолликулогенез, стероидогенез, метаболизм инсулина и чувствительность к гонадотропинам [6–8].

Биотрансформация значительного числа эндогенных стероидов, ксенобиотиков и лекарственных препаратов опосредована ферментами надсемейства цитохрома P450 (СYP), относящимися к гем-содержащим монооксигеназам [9]. В процессе регуляции репродуктивной функции особая роль отводится тем изоформам СYP, которые локализованы в тканях, синтезирующих стероиды, — коре надпочечников, яичниках и плаценте. Основная функция по 2-гидроксилированию эстрадиола в печени осуществляется изоформой СYP1A2, в то время как во внепеченочных тканях аналогичную каталитическую активность проявляет СYP1A1 [10–12]. СYP17A1 (17- α -гидроксилаза/17,20-лиаза) — ключевой фермент, катализирующий два последовательных этапа: 17- α -гидроксилирование прогестерона и прегненолона и расщепление боковой цепи (17,20-лиазная активность) с образованием андрогенов (дегидроэпиандростерона и андростендиона). СYP19A1 (ароматаза) катализирует конверсию андрогенов (тестостерона и андростендиона) в эстрогены (эстрадиол и эстрон) [13]. Нарушения в

работе специфических изоформ приводят к глубоким дисфункциям стероидогенеза, проявляющимся либо дефицитом эстрогенов, необходимых для овуляции, либо избытком андрогенов, которые блокируют рост и созревание фолликулов.

Высокий генетический полиморфизм ферментов СYP приводит к широкому спектру изменений их активности, что существенно влияет на метаболизм ксенобиотиков, риск развития побочных реакций и регуляцию физиологических процессов [14, 15]. Ранее авторами были выявлены ассоциации некоторых полиморфизмов СYP, позволяющих прогнозировать ответ на стимуляцию овуляции и эффективность ЭКО [16, 17].

Цель исследования — оценить возможную ассоциацию между полиморфными вариантами генов изоферментов СYP (СYP1A1, СYP1A2, СYP17A1, СYP19A1) и клинической эффективностью программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 176 женщин с диагнозом ановуляторное бесплодие (N97 по МКБ-10), установленным на основании критериев европейских и российских клинических рекомендаций. Эти пациентки обратились за проведением программы ЭКО на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий Перинатального центра ГБУЗ РМ «Мордовская республиканская центральная клиническая больница» (г. Саранск) с мая 2023 г. по декабрь 2024 г. Все участницы находились в раннем репродуктивном возрасте от 25 до 35 лет ($29,4 \pm 3,7$ лет), принадлежат к европеоидной расе, родились и проживают в Приволжском федеральном округе России. Всем пациенткам была проведена программа ЭКО с собственными ооцитами и переносом эмбрионов, включающая в рамках короткого протокола стимуляции суперовуляции применение антагонистов ГнРГ (ганиреликс, цетрореликс 0,25 мг/сутки, подкожно), рекомбинантных гонадотропинов (фоллитропин альфа стартовые дозы 150–225 МЕ/сут. с последующей коррекцией, подкожно) и хориогонадотропина альфа (овитрель 250 мкг, подкожно). Назначенные обследование и лечение осуществляли в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению женского бесплодия и вспомогательным репродуктивным технологиям и искусственной инсеминации.

На основании критериев включения и исключения в данное исследование было отобрано 60 женщин. Критерии включения в исследование: возраст женщин 25–35 лет; бесплодие, обусловленное отсутствием овуляции; нормальный овариальный резерв; отсутствие патологии эндометрия по данным УЗИ, гистероскопии; нормальный кариотип обоих супругов. Критерии исключения: экстрагенитальная и генитальная патология, при которой проведение базовой программы ЭКО противопоказано; добровольный отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе.

Основным исходом у обследованных женщин считали факт наступления беременности, диагностику которой проводили на основании определения в сыворотке крови концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки; тест считали положительным при уровне более 30 МЕ/л (биохимическая беременность). Через 21 день после переноса эмбрионов проводили

ультразвуковую диагностику клинической беременности с целью определения количества плодных яиц в полости матки. На 31-й день осуществляли УЗ-сканирование врачами соответствующего профиля для выявления сердцебиения плода. Женщины были распределены на группы в зависимости от основного исхода программы ЭКО, с учетом национальности, демографических и анамнестических данных: группа 1 (основная группа) с наступившей беременностью после одной попытки и отсутствием в анамнезе попыток ЭКО ($n = 30$); группа 2 (группа сравнения) с ненаступившей беременностью и наличием в анамнезе трех неудачных попыток ЭКО ($n = 30$).

У каждой пациентки в день включения в исследование проводили дополнительный забор венозной крови в объеме 6 мл, аспиратом взятой путем венепункции из локтевой вены утром натощак в одноразовую стерильную вакуумную пробирку с ЭДТА с целью последующего генотипирования. Биоматериал замораживали при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, транспортировали в лабораторию и в дальнейшем хранили при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выделение ДНК из крови выполняли с использованием магнитного сорбента реагентами компании «Genotek» (Россия) на станции Allsheng Auto-Pure 96 (Китай). В рамках полногеномного исследования пробоподготовку образцов и сканирование осуществляли на приборе iScan (Illumina, США) согласно протоколу Infinium HTS Assay Guide [18]. Использовались чипы Infinium Global Screening Array-24 v3.0 (США). В рамках данного исследования были проанализированы 18 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые, по мнению авторов, на основании анализа литературных источников могли обладать прогностическим потенциалом: rs1048943, rs1800031, rs2606345, rs4646903 (*CYP1A1*), rs762551, rs2069514, rs2470890 (*CYP1A2*), rs743572, rs104894136 (*CYP17A1*), rs10046, rs936306, rs700518, rs749292, rs1062033, rs2470152, rs28757157, rs6493497, rs7176005 (*CYP19A1*).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 12.5. Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M (\pm SD)$). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков (частот генотипов и аллелей) выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах в ячейках таблицы сопряженности менее 5). Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга (HWE) проверяли в контрольной группе с помощью критерия χ^2 . Силу ассоциаций между генотипами и исходом программы ЭКО оценивали путем расчета отношения шансов (Odds Ratio, OR) и 95%-го доверительного интервала (95% CI). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Учитывая ограниченный объем выборки ($n = 60$) и необходимость исключения ложноположительных результатов, характерных для асимптотических критериев (хи-квадрат), верификацию статистической значимости выявленных ассоциаций проводили с использованием пермутационного анализа (Permutation Test). Использовали метод Монте-Карло с генерацией 10 000 случайных перестановок фенотипов при сохранении генотипической

структуры выборки. Данный подход считается «золотым стандартом» для генетических исследований малых выборок, так как не зависит от характера распределения данных и позволяет рассчитать точное эмпирическое значение вероятности ошибки (p -perm). Статистически значимым считали эмпирический уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности бесплодия, наличию ожирения, уровням базального ФСГ и эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ) и количеству антральных фолликулов ($p > 0,05$) (табл. 1). Причина различий в ответе на стимуляцию овуляции и эффективность ЭКО, на наш взгляд, может быть обусловлена генетическими различиями *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*.

При сравнительном анализе частот распределения генотипов полиморфизмов данных генов в группах пациенток с положительным и отрицательным исходом ЭКО выявлены полиморфные варианты, демонстрирующие достоверную связь с успешной имплантацией и наступлением беременности (табл. 2). Распределение генотипов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Так, в гене *CYP1A2*, носительство генотипа T/T полиморфизма rs2470890 ассоциировано с повышением вероятности успеха ЭКО в 3,8 раза (OR = 3,824; 95% CI: 1,150–12,713, $p = 0,023$). Генотип C/C, напротив, встречался в группе с благоприятным исходом значительно реже, выступая как фактор риска неудачной попытки (OR = 0,167; 95% CI: 0,033–0,853, $p = 0,016$). Также установлена значимая ассоциация генотипа A/A полиморфизма rs762551 в гене *CYP1A2* с положительным исходом ЭКО — носительство данного генотипа увеличивает вероятность наступления беременности в 4 раза (OR = 4,030; 95% CI: 1,372–11,839, $p = 0,009$) по сравнению с носителями других генотипов. В то же время генотип C/C данного локуса продемонстрировал тенденцию к снижению частоты в группе с положительным исходом (OR = 0,167; 95% CI: 0,033–0,853, $p = 0,016$), что может указывать на его неблагоприятное прогностическое значение.

Для остальных исследованных полиморфизмов, включая rs1048943, rs4646903, rs2606345 (ген *CYP1A1*), rs2069514 (ген *CYP1A2*), rs743572 (ген *CYP17A1*), а также ряда локусов гена *CYP19A1* (rs936306, rs28757157, rs749292, rs10046, rs700518, rs1062033, rs2470152, rs6493497, rs7176005), статистически достоверных различий в частоте встречаемости генотипов между группами сравнения выявлено не было ($p > 0,05$). Для полиморфизмов rs1800031 (ген *CYP1A1*) и rs104894136 (ген *CYP17A1*) анализ ассоциации был невозможен в связи с мономорфностью выборки.

При первичном анализе с использованием стандартных параметрических критериев были выявлены достоверные различия в распределении генотипов по локусам *CYP1A2*. Для подтверждения устойчивости данных результатов к эффекту малого объема выборки был выполнен пермутационный тест. Для полиморфизма rs762551 (генотип A/A) эмпирическое значение значимости, полученное на основе 10 000 ресамплингов, подтвердило неслучайный характер ассоциации (p -perm = 0,012, OR = 4,03). Аналогичный результат был продемонстрирован для полиморфизма rs2470890 (генотип T/T), где эмпирическое p -значение также сохранило статистическую значимость

Таблица 1. Основные диагностические критерии овуляторного потенциала обследованных женщин

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	χ^2	p
Возраст				
25–30	43,3% (13 человек)	50% (15 человек)	0,268	0,605
31–35	56,7% (17 человек)	50% (15 человек)		
Ожирение				
Да	23,3% (7 человек)	40% (12 человек)	1,926	0,166
Нет	76,7% (23 человека)	60% (18 человек)		
АМГ				
Менее 1,0 нг/мл	13,3% (4 человека)	40% (9 человек)	–	0,114*
1,0–3,5 нг/мл	73,4% (22 человека)	60% (18 человек)	1,274	0,274
Более 3,5 нг/мл	13,3% (4 человека)	10% (3 человека)	–	0,688*
ФСГ базальный				
Менее 10 МЕ/л	50% (15 человек)	43,3% (13 человек)	0,268	0,605
Более 10 МЕ/л	50% (15 человек)	56,7% (17 человек)		
Эстрадиол базальный				
Менее 40 пг/мл	63,3% (19 человек)	70% (21 человек)	0,300	0,584
Более 40 пг/мл	36,7% (11 человек)	30% (9 человек)		
Количество антральных фолликулов				
Менее 5 шт.	–	10% (3 человека)	–	–**
5–12 шт.	80% (24 человека)	80% (24 человека)	0	1000
Более 12 шт.	20% (6 человек)	10% (3 человека)	–	0,275*

Примечание: * — p соответствует точному критерию Фишера; ** — не рассчитано по причине отсутствия случаев в одной из групп.

(p-perm = 0,025, OR = 3,82). Таким образом, применение пермутационного анализа доказало, что высокая вероятность наступления беременности у носителей данных генотипов не является статистическим «артефактом», связанным с размером выборки, а отражает реальную биологическую закономерность.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной работе с целью оценки возможной ассоциации между полиморфными вариантами генов изоферментов цитохрома P450 — *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, и клинической эффективностью программ ЭКО у пациенток с ановуляторным бесплодием был проведен анализ распределения частот генотипов 18 SNP. Полученные данные свидетельствуют об ассоциации с благоприятным исходом программы ЭКО двух полиморфизмов: rs2470890 и rs762551.

Два SNP находятся в интронной области гена *CYP1A2*, кодирующего фермент, ответственный за 2-гидроксилирование эстрадиола в печени, и могут изменять активность *CYP1A2*, который действует на метаболизм эстрогена и, таким образом, влияет на восприимчивость женщин к овариальной стимуляции в программах ЭКО. Ассоциация rs2470890 и rs762551 с экспрессией белка *CYP1A2* была показана на примере других эстроген-зависимых заболеваний [12, 19]. Аллель A полиморфизма rs762551 (*CYP1A2*) ассоциирован с повышенной индуцируемостью фермента и, как следствие, более высокой скоростью метаболизма эстрогенов и ксенобиотиков [20].

На первый взгляд, ускоренный метаболизм эстрадиола можно было бы рассматривать как негативный фактор, снижающий уровень гормона. Однако в контексте контролируемой овариальной стимуляции, где уровни эстрадиола часто достигают супрафизиологических

значений, высокая активность *CYP1A2* может играть протективную роль. Мы предполагаем, что эффективная биотрансформация эстрогенов у носительниц генотипов rs762551 (A/A) и rs2470890 (T/T) предотвращает чрезмерное воздействие высоких доз экзогенных и эндогенных гормонов на эндометрий. Существуют данные, что избыток эстрадиола может снижать рецептивность эндометрия и нарушать синхронизацию между развитием эмбриона и готовностью эндометрия, сдвигая «окно имплантации» [21–23].

Протокол контролируемой овариальной стимуляции, предшествующий ЭКО, основан на введении экзогенных гонадотропинов в супрафизиологических дозах с целью индукции множественного фолликулогенеза. Следствием мультифолликулярного развития является гиперсекреция эстрадиола, уровень которого существенно превышает показатели естественного овариального цикла. Возникающая в результате стероидная супернагрузка оказывает модулирующее воздействие на процесс эндометриального созревания, приводя к смещению «окна имплантации». Патогенетической основой данного феномена выступает комплекс структурных, транскрипционных и иммунорегуляторных изменений в эндометрии, что в итоге детерминирует его рецептивный статус [22].

На молекулярном уровне супрафизиологические концентрации эстрадиола, индуцированные овариальной стимуляцией, оказывают модулирующее воздействие на транскриптомную активность генов, ассоциированных с эндометриальной рецептивностью. В качестве одного из ключевых механизмов отмечается супрессия экспрессии рецепторов прогестерона, сопровождающаяся дисрегуляцией генов, критически важных для успешной имплантации эмбриона, таких как *Cox1*, *Lif*, *Ptgs2* и *Hegfl* [24–26]. Кроме того, гиперэстрогемия, характерная для стимулированного цикла, приводит к подавлению

Таблица 2. Распределение некоторых полиморфизмов генов системы CYP у женщин с ановуляторным бесплодием

Ген	Полиморфизм	Генотипы	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	χ^2 (Хи-квадрат)	ОШ (OR)	95% ДИ (CI)	p
CYP11A1	rs1048943	T/T	28	28	0	–	–	1,00
		T/C	2	2		–	–	
	rs1800031	A/A	30	30	–	–	–	–
	rs4646903	A/A	25	26	–	0,769	0,185–3,198	0,718**
		A/G	5	4		1,300	0,313–5,404	
	rs2606345	A/A	16	19	0,617	0,662	0,236–1,858	0,433
C/A		12	9	0,659	1,556	0,534–4,532	0,417	
C/C		2	2	0	–*	–	1,00	
CYP11A2	rs2470890	C/C	2	9	–	0,167	0,033–0,853	0,016**
		C/T	15	16	0,067	0,875	0,318–2,410	0,797
		T/T	13	5	5,079	3,824	1,150–12,713	0,023
	rs2069514	G/G	28	29	–	–*	–	0,50**
		G/A	2	1		–*	–	
	rs762551	A/A	19	9	6,696	4,030	1,372–11,839	0,009
C/A		9	12	0,659	0,643	0,211–1,873	0,417	
C/C		2	9	–	0,167	0,033–0,853	0,016**	
CYP17A1	rs743572	G/G	6	9	0,800	0,583	0,178–1,913	0,372
		G/A	15	14	0,067	1,143	0,415–3,148	0,797
		A/A	9	7	0,341	1,408	0,445–4,453	0,560
	rs104894136	G/G	30	30	–	–	–	–
CYP19A1	rs10046	A/A	10	9	0,077	1,167	0,393–3,467	0,782
		A/G	14	14	0	–	–	1,00
		G/G	6	7	0,098	0,821	0,240–2,814	0,755
	rs936306	C/C	16	15	0,067	1,143	0,415–3,148	0,797
		T/T	4	2	–	2,154	0,363–12,764	0,386**
		T/C	10	13	0,635	0,654	0,229–1,864	0,426
	rs700518	C/C	10	9	0,077	1,167	0,393–3,467	0,782
		T/T	7	7	0	–	–	1,000
		T/C	13	14	0,067	0,874	0,316–2,418	0,796
	rs749292	A/A	6	10	1,364	0,500	0,155–1,616	0,243
		G/A	15	11	1,086	1,147	0,411–3,204	0,298
		G/G	9	9	0	–	–	1,000
	rs1062033	C/C	8	7	0,089	1,195	0,371–3,853	0,766
		G/C	13	12	0,069	1,147	0,411–3,204	0,794
		G/G	9	11	0,300	0,740	0,252–2,175	0,584
	rs2470152	A/A	8	6	0,373	1,455	0,435–4,860	0,542
		G/A	16	14	0,267	1,306	0,474–3,602	0,606
		G/G	6	10	1,364	0,500	0,155–1,616	0,243
	rs28757157	C/C	19	21	0,300	0,740	0,252–2,175	0,584
		T/T	3	3	0	–	–	1 000
		T/C	8	6	0,373	1,455	0,435–4,860	0,542
rs6493497	G/G	21	20	0,077	1,167	0,393–3,467	0,782	
	G/A	9	10		0,857	0,228–2,547		
rs7176005	C/C	21	20	0,077	1,167	0,393–3,467	0,782	
	C/T	9	10		0,857	0,228–2,547		

Примечание: * — не рассчитано по причине отсутствия случаев в одной из групп или наличия критически малого числа наблюдений; ** — p соответствует точному критерию Фишера.

экспрессии факторов Noxa11 и Cdh1, что также негативно отражается на рецептивных свойствах эндометрия. Параллельно наблюдаются нарушения в пространственно-временной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, что указывает на системное изменение

гормональной сигнализации в эндометрии под действием экзогенных гонадотропинов [23, 27].

Таким образом, генетически детерминированный активный метаболизм может способствовать поддержанию более благоприятного гормонального баланса для

имплантации эмбриона, что согласуется с полученными нами клиническими результатами.

Отсутствие статистически значимых различий в распределении генотипов между группами с наступившей и ненаступившей беременностью для генов стероидогенеза *CYP17A1* и *CYP19A1* может указывать на то, что в условиях экзогенной стимуляции гонадотропинами варибельность собственной продукции эстрогенов играет меньшую роль, чем их системный метаболизм и клиренс, опосредованный *CYP1A2*.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, связанные с малым объемом выборки ($n = 60$), что характерно для пилотных проектов. Известно, что в генетических исследованиях на небольших группах существует риск получения ложноположительных результатов (ошибка I рода). Однако использованный нами метод пермутационного тестирования (10 000 перестановок) позволяет с высокой надежностью отсеять случайные находки. Тот факт, что ассоциации полиморфизмов *CYP1A2* (rs762551 и rs2470890) сохранили свою значимость при пермутационном контроле, в сочетании с высоким отношением шансов ($OR > 3,8$), свидетельствует о надежности полученных данных, несмотря на ограничения пилотного дизайна исследования. Во-вторых, влияние сопутствующей терапии и иных клинических факторов, потенциально модулирующих эффект препаратов, применяемых при контролируемой овариальной стимуляции, в рамках данного исследования не оценивались. Тем не менее, выявленные закономерности (высокие показатели отношения шансов $OR > 3,0$) свидетельствуют о значительном клиническом влиянии изученных локусов.

Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения полиморфизмов *CYP1A2* как потенциальных биомаркеров для персонализации протоколов ЭКО.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного пилотного исследования выявлены статистически значимые ассоциации между полиморфизмами гена *CYP1A2* и исходами ЭКО у женщин с ановуляторным бесплодием. Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство гомозиготного генотипа T/T rs2470890 и гомозиготного генотипа A/A rs762551 гена *CYP1A2* ассоциировано с более чем трехкратным увеличением шансов наступления беременности при ЭКО ($OR = 3,824$ и $OR = 4,030$

соответственно). Данные ассоциации достигли уровня статистической значимости ($p = 0,023$ и $p = 0,009$) и характеризуются относительно узкими доверительными интервалами, что указывает на достаточную надежность обнаруженных закономерностей в рамках текущей выборки.

Отсутствие статистически значимых различий в распределении генотипов по остальным 16 исследованным полиморфизмам генов семейства цитохромов P450 (*CYP1A1*, *CYP17A1* и *CYP19A1*) не исключает их потенциальную роль в регуляции гормональных процессов, сопряженных с контролируемой овариальной стимуляцией. Вероятно, влияние этих полиморфизмов на результаты ЭКО либо носит более сложный характер, требующий анализа генотип-генотипических взаимодействий, либо проявляется на уровне других механизмов, не охватываемых простым анализом ассоциаций.

Выявленная ассоциация полиморфизмов *CYP1A2* с успешностью ЭКО может быть обусловлена критической ролью этого фермента в метаболизме эстрогенов и других гормональных субстратов, определяющих эффективность овариальной стимуляции. Различия в ферментативной активности *CYP1A2* в зависимости от генотипа могут влиять на уровни циркулирующих гормонов, качество ооцитов и компетентность эндометрия, являясь таким образом значимыми предикторами успеха вспомогательных репродуктивных технологий.

Полученные данные открывают перспективы для разработки молекулярно-генетических тестов, позволяющих проводить предварительную стратификацию пациенток по вероятности успеха ЭКО. Интеграция информации о генотипах *CYP1A2* в предикативные модели могла бы способствовать персонализации протоколов контролируемой овариальной стимуляции, оптимизации дозирования гонадотропинов и повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Однако внедрение генотипирования *CYP1A2* в клиническую практику требует проведения дополнительных проспективных исследований, фармакогенетического анализа и разработки клинических рекомендаций на основе доказательной базы.

Таким образом, настоящее исследование представляет собой важный шаг в направлении понимания молекулярно-генетических основ фертильности и может послужить основой для разработки инновационных подходов к персонализированному ведению пациенток с ановуляторным бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Литература

1. Анварова Ш. А., Шукуров Ф. И., Туламетова Ш.А. Инновационные методы решения проблемы женского бесплодия, ассоциированного с эндокринными нарушениями. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024; 18 (5): 706–719. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514.
2. Червонова Н. А., Яхина А. Ю., Барышникова Е. В., Яхин Д. И., Ямашкина Е. И. Функция эндокринной системы у женщин с бесплодием. *Медицинский алфавит*. 2024; 19: 38–42. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-19-38-42.
3. Ammar IMM, Abdou AM. Effect of Ubiquinol supplementation on ovulation induction in Clomiphene Citrate resistance. *Middle East Fertil Soc J*. 2021; 26 (22). DOI: 10.1186/s43043-021-00070-7.
4. Ganer Herman H, Mizrahi Y, Horowitz E, Weissman A, Sabban B, Gluck O, et al. Obstetric outcomes following ovarian hyperstimulation syndrome in IVF — a comparison of uncomplicated fresh and frozen transfer cycles. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22 (22): 573. DOI: 10.1186/s12884-022-04903-9.
5. Liu S, Mo M, Xiao S, Li L, Hu X, Hong L, et al. Pregnancy outcomes of women with polycystic ovary syndrome for the first in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study with 7678 patients. *Front. Endocrinol*. 2020; 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.575337.
6. Conforti A, Santi D, Allegra A, Mignini Renzini M, Marino A, Brigante C, et al. Impact of gonadotropin genetic profile and ovarian reserve on controlled ovarian stimulation: data from prospective cohort of the GENOCS trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 22 (16). DOI: 10.3389/fendo.2025.1601803.
7. Xu Y, Zhang Z, Wang R, Xue F, Ying Q, Jin L. Roles of estrogen and its receptors in polycystic ovary syndrome. *Front Cell Dev*

- Biol. 2024; 19 (12). DOI: 10.3389/fcell.2024.1395331. PMID: 38961865; PMCID: PMC11219844.
8. Лысова А. Н., Хамошина М. Б., Зарубина Е. Г. Генетические аспекты ановуляторного бесплодия. Вестник новых медицинских технологий. 2025; 32 (1): 102–106. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-102-106.
 9. Yang S, Wang L, Wu J, Liu T, Pei S, Zhou Q, et al. Recent Advances in Structure, Biofunction, Detection, and Disease Therapeutic Targeting of Cytochrome P450. *Chembiochem*. 2025; 26 (14): e202500278. DOI: 10.1002/cbic.202500278.
 10. You Y, Huang J, Zhu X, Sheng H, Liu Y. Cytochrome P450 (CYP) 1 enzymes in acute lung injury: from molecular insights to therapeutic implications. *Redox Rep*. 2025; 30 (1): 2550807. DOI: 10.1080/13510002.2025.2550807.
 11. Чагай Н. Б., Мкртумян А. М. Метаболизм эстрогенов, прижизненные нарушения процессов метилирования и рак молочной железы. Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (3): 161–173.
 12. Bai X, Xie J, Sun S, Zhang X, Jiang Y, Pang D. The associations of genetic polymorphisms in CYP1A2 and CYP3A4 with clinical outcomes of breast cancer patients in northern China. *Oncotarget*. 2017; 8 (24): 38367–38377. DOI: 10.18632/oncotarget.16359.
 13. Heidarzadehpilehrood R, Pirhousharian M, Abdollahzadeh R, Binti Osman M, Sakinah M, Nordin N, et al. A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (2): 302. DOI: 10.3390/genes13020302.
 14. Mondal S, Shrivastava P, Mehra R. Computing pathogenicity of mutations in human cytochrome P450 superfamily. *Biochim Biophys Acta Proteom*. 2025; 1873 (4): 141078. DOI: 10.1016/j.bbapap.2025.141078.
 15. Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism — a brief review on a fascinating enzyme family. *J Xenobiot*. 2021; 11 (3): 94–114. DOI: 10.3390/jox11030007.
 16. Lazaros LA, Hatzis EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (2): 203–209. DOI: 10.1007/s10815-011-9673-y.
 17. Song D, Huang XL, Hong L, Yu JM, Zhang ZF, Zhang HQ, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2019; 112 (4): 749–757. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.017.
 18. ILLUMINA. Infinium HTS Assay: Reference Guide. Document # 15045738 v04. [Электронный ресурс]. — November 2019. — Режим доступа: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf (дата обращения: 22.12.2025).
 19. Кублинский К. С., Новицкий В. В., Уразова О. И. Аллельный полиморфизм генов ферментов метаболизма эстрогенов при генитальном эндометриозе. Патогенез. 2015; 13 (3): 41–44.
 20. Alalawy AI, Sakran MI, Alzuaibr FM, Alotaibi MA, Elshazli RM. Unraveling the molecular significance of CYP1A2 (rs762551; c.-9-154 C>A) genetic variant on breast carcinoma susceptibility: Insights from case-control study and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2024; 261: 155501. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155501.
 21. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptual period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update*. 2023; 29 (2): 699–720. DOI: 10.1093/humupd/dmad016.
 22. Bourdon M, Maignien C, Ouazana M, Kefelian F, Marcellin L, Patrat C, et al. Oestradiol and reproductive outcomes in ART: when too much of a good thing hurts. *Reprod Biomed Online*. 2025; 51 (6): 105131. DOI: 10.1016/j.rbmo.2025.105131.
 23. Ojosnegros S, Seriola A, Godeau AL, Veiga A. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Hum Reprod Update*. 2021; 27 (3): 501–530. DOI: 10.1093/humupd/dmaa054.
 24. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (5): 2963–8. DOI: 10.1073/pnas.0530162100 (2003).
 25. Simon C, Domínguez F, Valbuena D, Pellicer A. The role of estrogen in uterine receptivity and blastocyst implantation. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14 (5): 197–9. DOI: 10.1016/s1043-2760(03)00084-5.
 26. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023; 150 (10): dev201507. DOI: 10.1242/dev.201507.
 27. Ezoe K, Daikoku T, Yabuuchi A, Murata N, Kawano H, Abe T, et al. Ovarian stimulation using human chorionic gonadotrophin impairs blastocyst implantation and decidualization by altering ovarian hormone levels and downstream signaling in mice. *Mol Hum Reprod*. 2014; 20 (11): 1101–16. DOI: 10.1093/molehr/gau065.

References

1. Anvarova ShA, Shukurov FI, Tulametova ShA. Innovacionnye metody resheniya problemy zhenskogo besplodija, associirovannogo s jendokrinnyimi narushenijami. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2024; 18(5): 706–19. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.514.
2. Chervonnova NA, Jahina Aju, Baryshnikova EV, Jahin DI, Jamashkina EI. Funkcija jendokrinnoj sistemy u zhenshin s besplodiem. *Medicinskij alfavit*. 2024; 19: 38–42. DOI: 10.33667/2078-5631-2024-19-38-42.
3. Ammar IMM, Abdou AM. Effect of Ubiquinol supplementation on ovulation induction in Clomiphene Citrate resistance. *Middle East Fertil Soc J*. 2021; 26 (22). DOI: 10.1186/s43043-021-00070-7.
4. Ganer Herman H, Mizrahi Y, Horowitz E, Weissman A, Sabban B, Gluck O, et al. Obstetric outcomes following ovarian hyperstimulation syndrome in IVF — a comparison with uncomplicated fresh and frozen transfer cycles. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22 (22): 573. DOI: 10.1186/s12884-022-04903-9.
5. Liu S, Mo M, Xiao S, Li L, Hu X, Hong L, et al. Pregnancy outcomes of women with polycystic ovary syndrome for the first in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study with 7678 patients. *Front Endocrinol*. 2020; 11. DOI: 10.3389/fendo.2020.575337.
6. Conforti A, Santi D, Allegra A, Mignini Renzini M, Marino A, Brigante C, et al. Impact of gonadotropin genetic profile and ovarian reserve on controlled ovarian stimulation: data from prospective cohort of the GENOCS trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 22 (16). DOI: 10.3389/fendo.2025.1601803.
7. Xu Y, Zhang Z, Wang R, Xue S, Ying Q, Jin L. Roles of estrogen and its receptors in polycystic ovary syndrome. *Front Cell Dev Biol*. 2024; 19 (12). DOI: 10.3389/fcell.2024.1395331. PMID: 38961865; PMCID: PMC11219844.
8. Lysova AN, Hamoshina MB, Zarubina EG. Geneticheskie aspekty anovuljatornogo besplodija. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2025; 32 (1): 102–6. DOI: 10.24412/1609-2163-2025-1-102-106.
9. Yang S, Wang L, Wu J, Liu T, Pei S, Zhou Q, et al. Recent Advances in Structure, Biofunction, Detection, and Disease Therapeutic Targeting of Cytochrome P450. *Chembiochem*. 2025; 26 (14): e202500278. DOI: 10.1002/cbic.202500278.
10. You Y, Huang J, Zhu X, Sheng H, Liu Y. Cytochrome P450 (CYP) 1 enzymes in acute lung injury: from molecular insights to therapeutic implications. *Redox Rep*. 2025; 30 (1): 2550807. DOI: 10.1080/13510002.2025.2550807.
11. Chagaj NB, Mkrumjan AM. Metabolizm jestrogenov, prizhiznennye narushenija processov metilirovanija i rak molochnoj zhelezy. *Problemy jendokrinologii*. 2019; 65 (3): 161–73.
12. Bai X, Xie J, Sun S, Zhang X, Jiang Y, Pang D. The associations of genetic polymorphisms in CYP1A2 and CYP3A4 with clinical outcomes of breast cancer patients in northern China. *Oncotarget*. 2017; 8 (24): 38367–38377. DOI: 10.18632/oncotarget.16359.
13. Heidarzadehpilehrood R, Pirhousharian M, Abdollahzadeh R, Binti Osman M, Sakinah M, Nordin N, et al. A Review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (2): 302. DOI: 10.3390/genes13020302.

14. Mondal S, Shrivastava P, Mehra R. Computing pathogenicity of mutations in human cytochrome P450 superfamily. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2025; 1873 (4): 141078. DOI: 10.1016/j.bbapap.2025.141078.
15. Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The central role of cytochrome P450 in xenobiotic metabolism — a brief review on a fascinating enzyme family. *J Xenobiot*. 2021; 11 (3): 94–114. DOI: 10.3390/jox11030007.
16. Lazaros LA, Hatzi EG, Xita NV, Makrydimas GV, Kaponis AI, Takenaka A, et al. Aromatase (CYP19) gene variants influence ovarian response to standard gonadotrophin stimulation. *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (2): 203–209. DOI: 10.1007/s10815-011-9673-y.
17. Song D, Huang XL, Hong L, Yu JM, Zhang ZF, Zhang HQ, et al. Sequence variants in FSHR and CYP19A1 genes and the ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2019; 112 (4): 749–757. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.05.017.
18. ILLUMINA. Infinium HTS Assay: Reference Guide. Document # 15045738 v04. November 2019. Режим доступа: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/infinium_assays/infinium-hts/infinium-hts-assay-reference-guide-15045738-04.pdf (дата обращения: 22.12.2025).
19. Kublinskij KS, Novickij VV, Urazova OI. Allel'nyj polimorfizm genov fermentov metabolizma jestrogenov pri genital'nom jendometrioze. *Patogenez*. 2015; 13 (3): 41–44.
20. Alalawy AI, Sakran MI, Alzuaibr FM, Alotaibi MA, Elshazli RM. Unraveling the molecular significance of CYP1A2 (rs762551; c.-9-154 C>A) genetic variant on breast carcinoma susceptibility: Insights from case-control study and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2024; 261: 155501. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155501.
21. Parisi F, Fenizia C, Introini A, Zavatta A, Scaccabarozzi C, Biasin M, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptual period to end of the first trimester. *Hum Reprod Update*. 2023; 29 (2): 699–720. DOI: 10.1093/humupd/dmad016.
22. Bourdon M, Maignien C, Ouazana M, Kefelian F, Marcellin L, Patrat C, et al. Oestradiol and reproductive outcomes in ART: when too much of a good thing hurts. *Reprod Biomed Online*. 2025; 51 (6): 105131. DOI: 10.1016/j.rbmo.2025.105131.
23. Ojosnegros S, Seriola A, Godeau AL, Veiga A. Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Hum Reprod Update*. 2021; 27 (3): 501–530. DOI: 10.1093/humupd/dmaa054.
24. Ma WG, Song H, Das SK, Paria BC, Dey SK. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100 (5): 2963–8. DOI:10.1073/pnas.0530162100 (2003).
25. Simon C, Domínguez F, Valbuena D, Pellicer A. The role of estrogen in uterine receptivity and blastocyst implantation. *Trends Endocrinol Metab*. 2003; 14 (5): 197–9. DOI: 10.1016/s1043-2760(03)00084-5.
26. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023; 150 (10): dev201507. DOI: 10.1242/dev.201507.
27. Ezoe K, Daikoku T, Yabuuchi A, Murata N, Kawano H, Abe T, et al. Ovarian stimulation using human chorionic gonadotrophin impairs blastocyst implantation and decidualization by altering ovarian hormone levels and downstream signaling in mice. *Mol Hum Reprod*. 2014; 20 (11): 1101–16. DOI:10.1093/molehr/gau065.

ОПТИМАЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ДОЗА СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА НАЕЕ ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ МЫШАМ ЛИНИИ APP/PS1

С. А. Козин¹, Е. А. Лыскова², Р. Ю. Яковлев³, К. А. Мухина¹, А. Е. Соловьёва², Т. А. Шмиголь², А. А. Макаров¹, В. А. Митькевич^{1✉}

¹ Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Москва, Россия

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

³ Общество с ограниченной ответственностью «Научный центр РТА», Москва Россия

Ранее в исследованной на животных модели болезни Альцгеймера была показана высокая эффективность использования синтетического пептида Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂ (НАЕЕ) для подавления образования конгофильных амилоидных бляшек. Целью настоящей работы, выполненной в рамках доклинического исследования, было установить оптимальную терапевтическую дозу этого пептида при его использовании в качестве антиамилоидного средства в терапии данного заболевания. В качестве модельных животных были использованы трансгенные мыши линии APP/PS1, случайным образом распределенные по четырем экспериментальным группам и одной контрольной (по восемь самцов и восемь самок в каждой группе). Мышам из экспериментальных групп 1, 2, 3 и 4 дважды в неделю в течение девяти недель делали подкожные инъекции препаратов со следующими дозировками НАЕЕ: 0,18 мг/кг; 0,30 мг/кг; 1,50 мг/кг; 3,00 мг/кг. Мышам из контрольной группы вводили физиологический раствор. В гиппокампе всех животных окрашиванием красителем Конго красный определяли амилоидные бляшки. Анализ количества таких бляшек показал достоверное ($p < 0,001$) уменьшение их числа у мышей из экспериментальных групп (среднее число бляшек на один срез мозга составляло $7,5 \pm 2,1$, $3,2 \pm 0,9$, $3,1 \pm 0,6$ и $3,3 \pm 0,7$ для мышей из групп 1, 2, 3 и 4 соответственно) по сравнению с мышами из контрольной группы ($15,7 \pm 4,6$). Так как число бляшек в группах 2, 3 и 4 достоверно не изменялось, минимальная доза НАЕЕ, при которой наблюдается наименьшее число амилоидных бляшек у исследованных мышей, составляет 0,3 мг/кг, что приблизительно соответствует дозе 1,75 мг в пересчете на одного взрослого человека. Таким образом, экспериментально обосновано оптимальное значение терапевтической дозы НАЕЕ для клинических исследований.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, бета-амилоид, амилоидные бляшки, пептид НАЕЕ, доклинические испытания, трансгенные мыши линии APP/PS1, гистохимическое окрашивание, Конго красный, терапевтическая доза, болезнь-модифицирующая терапия

Финансирование: при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тема: Фармацевтическая разработка и доклинические исследования лекарственного средства пептидной структуры для лечения болезни Альцгеймера, 125022602911-9.

Благодарности: Е. В. Мячину, председателю кооператива «ВСЕ» (Москва, Россия), за предоставление лиофилизированного синтетического пептида НАЕЕ.

Вклад авторов: С. А. Козин — дизайн исследования, обзор литературы, подготовка рукописи; Е. А. Лыскова — экспериментальные исследования на мышах линии APP/PS1, проведение транскрипционной перфузии, гистохимический анализ; Р. Ю. Яковлев — входной анализ образцов синтетического пептида НАЕЕ; К. А. Мухина, А. Е. Соловьёва, Т. А. Шмиголь — экспериментальные исследования на мышах линии APP/PS1, приготовление срезов мозга, получение изображений на флуоресцентном микроскопе и анализ; А. А. Макаров, В. А. Митькевич — дизайн исследования, подготовка рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ИМБ им. В. А. Энгельгардта РАН (протокол № 3 от 11 сентября 2025 г.) и проведено в соответствии с правилами работы с лабораторными животными.

✉ **Для корреспонденции:** Владимир Александрович Митькевич
ул. Вавилова, д. 32, г. Москва, 119991; mitkevich@eimb.ru

Статья получена: 09.12.2025 **Статья принята к печати:** 19.01.2026 **Опубликована онлайн:** 04.02.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.006

Авторские права: © 2026 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/>).

OPTIMAL HAAE SYNTHETIC PEPTIDE THERAPEUTIC DOSE WITH REPEATED ADMINISTRATION TO APP/PS1 MICE

Kozin SA¹, Lysikova EA², Yakovlev RYu³, Mukhina KA¹, Soloveva AE², Shmigol TA², Makarov AA¹, Mitkevich VA^{1✉}

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Scientific Centre RTA LLC, Moscow, Russia

High efficacy of the synthetic Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂ (HAAE) peptide in suppression of the congophilic amyloid plaque formation was earlier shown in the animal model of Alzheimer's disease. The study conducted as part of the pre-clinical trial aimed to determine the optimal therapeutic dose of this peptide when used as an anti-amyloid agent for treatment of this disorder. The APP/PS1 transgenic mice randomized into four experimental groups and one control group (eight males and eight females per group) were used as model animals. Mice of experimental groups 1, 2, 3, and 4 twice a week throughout eight weeks received subcutaneous injections of drugs with the following HAAE dosage: 0.18 mg/kg, 0.30 mg/kg, 1.50 mg/kg, 3.00 mg/kg. Mice of the control group were administered saline. The Congo red stain was used to determine amyloid plaques in the hippocampus of all animals. Quantification of such plaques showed a significant ($p < 0.001$) decrease in the number of plaques in mice of experimental groups (the average plaque number per brain slice was 7.5 ± 2.1 , 3.2 ± 0.9 , 3.1 ± 0.6 , and 3.3 ± 0.7 in mice of groups 1, 2, 3, and 4, respectively) compared to control mice (15.7 ± 4.6). Since the number of plaques in groups 2, 3, and 4 did not change significantly, the minimal HAAE dose, with which the lowest number of amyloid plaques is observed in the studied mice, is 0.3 mg/kg. This is roughly equivalent to the dose of 1.75 mg in terms of one adult human. Thus, the optimal therapeutic HAAE dose for clinical trials has been experimentally substantiated.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid-beta, amyloid plaques, HAAE peptide, preclinical trials, APP/PS1 transgenic mice, histochemical staining, Congo red, therapeutic dose, disease-modifying therapy

Funding: the study was supported by the Ministry of Health of the Russian Federation, topic: Pharmaceutical Development and Preclinical Trials of the Peptide Drug for Treatment of Alzheimer's Disease, 125022602911-9.

Acknowledgements: the authors would like to express their gratitude to E.V. Myachin, Chairman of the VSE Cooperative (Moscow, Russia), for providing the HAAE lyophilized synthetic peptide.

Author contribution: Kozin SA — study design, literature review, manuscript writing; Lysikova EA — experimental research involving APP/PS1 mice, проведение транскрипционной перфузии, гистохимический анализ; Yakovlev RYu — analysis of the input HAAE synthetic peptide samples; Mukhina KA, Soloveva AE, Shmigol TA — experimental research involving APP/PS1 mice, preparation of brain slices, fluorescence microscopy image acquisition and analysis; Makarov AA, Mitkevich VA — study design, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS (protocol No. 3 dated 11 September 2025) and conducted in accordance with guidelines for working with laboratory animals.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladimir A. Mitkevich
Vavilova, 32, Moscow, 119991; mitkevich@eimb.ru

Received: 09.12.2025 **Accepted:** 19.01.2026 **Published online:** 04.02.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.006

Copyright: © 2026 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/>).

Болезнь Альцгеймера (БА) является самым распространенным нейродегенеративным заболеванием и самой частой причиной деменции у пожилых людей во всем мире [1]. Согласно статистическим данным, число пациентов с БА в России составляет 1,5–2 млн человек [2].

Одним из основных патоморфологических признаков БА является наличие в головном мозге внеклеточных фибриллярных агрегатов, или амилоидных бляшек, которые при окрашивании красителем Конго красным дают характерный сигнал [3]. Главными компонентами амилоидных бляшек являются агрегированные формы бета-амилоида (A β) [4]. Бета-амилоид представляет собой короткий полипептид (длиной 37–43 аминокислотных остатков), который в виде мономеров присутствует в крови и спинномозговой жидкости человека в низких наномолярных концентрациях [5]. Однако при патогенезе БА в головном мозге начинает по неизвестным причинам развиваться церебральный амилоидоз, т. е. инициируется патологический процесс, при котором мономерные молекулы A β превращаются сначала в растворимые олигомеры, а затем накапливаются в виде амилоидных бляшек в различных отделах мозга, но особенно — в гиппокампе [6]. Образование первых амилоидных бляшек в тканях мозга происходит за 10–20 лет до начала клинических проявлений БА, но именно агрегация A β инициирует дальнейшие патологические процессы БА, включая гиперфосфорилирование белка тау и нейродегенерацию [4]. Соответственно, поиск лекарственных кандидатов, нацеленных на разрушение амилоидных бляшек и/или предотвращение их образования, является ведущей стратегией при разработке болезнь-модифицирующей терапии БА [7].

В настоящее время в США официально зарегистрированы три моноклональных антитела к A β — адуканумаб, леканемаб и донанемаб [8–10] — для начала лечения на ранней стадии БА, включающей пациентов с легкими когнитивными нарушениями и легкой деменцией вследствие болезни Альцгеймера с диагностическим подтверждением на основе A β с помощью позитронно-эмиссионной томографии амилоида или биомаркеров спинномозговой жидкости. Эти новые методы лечения, изменяющие течение заболевания, действуют путем снижения уровня амилоидных бляшек в головном мозге и демонстрируют клинические преимущества антиамилоидной терапии [11].

Тем не менее, вследствие опасных побочных эффектов антител [12] продолжаются разработки лекарственных кандидатов из класса низкомолекулярных соединений, а также пептидов и пептидомиметиков в качестве молекулярных агентов, которые нацелены на специфическое связывание с различными участками аминокислотной последовательности A β [13].

В качестве потенциального антиамилоидного средства для болезнь-модифицирующей терапии БА был разработан синтетический пептид Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂ (HAEE) (PubChem CID: 56971578) [14], который эффективно проходит из крови сквозь гематоэнцефалический барьер в ткани головного мозга [15]. Лекарственной мишенью для HAEE является участок 11-Glu-Val-His-His-14 (EVNH) A β , с которым HAEE образует межмолекулярный комплекс, стабилизированный ион-комплементарными взаимодействиями (обзор в [16]). Фрагмент EVNH был выбран в качестве лекарственной мишени потому, что представляет собой молекулярную детерминанту A β , которая обладает жесткой конформацией основной

полипептидной цепи и контролирует связывание A β с никотиновым ацетилхолиновым рецептором подтипа α 4 β 2, а также все цинк-зависимые взаимодействия A β [17, 18]. С учетом критической роли вышеупомянутых взаимодействий в патогенезе БА, ожидалось, что блокирование участка EVNH пептидом HAEE должно подавлять образование амилоидных бляшек *in vivo*. Действительно, в пилотных экспериментах с использованием в моделях БА трансгенных животных (мыши линии APP/PS1 и нематоды линии CL2120) была установлена высокая анти-амилоидная эффективность применения HAEE (обзор в [18]).

Таким образом, механизм анти-амилоидного действия HAEE основан на разрушении цинк-зависимых межмолекулярных интерфейсов в олигомерах и агрегатах бета-амилоида, а также в комплексах бета-амилоида с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами подтипа α 4 β 2 за счет избирательного связывания HAEE с аминокислотным участком 11-Glu-Val-His-His-14 бета-амилоида, что приводит к уменьшению количества агрегатов бета-амилоида в организме модельных животных.

В рамках проведения доклинических испытаний препарата HAEE в качестве потенциального анти-амилоидного средства для лечения БА целью настоящей работы было определить оптимальную терапевтическую дозу HAEE для эффективного ингибирования образования амилоидных бляшек в гиппокампе трансгенных мышей линии APP/PS1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные

Для проведения экспериментов использовали трансгенных мышей сублинии APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg [19]. Данная сублиния получена путем скрещивания трансгенных мышей линии B6;C3- Tg(APP^{swe},PSEN1^{dE9})85Dbo/Mmjax (#034829-JAX, JAX, Maine, USA), также известной под названием APP/PS1, с линейными мышами дикого типа C57Bl6J сублинии C57Bl6J/ChG (Институт физиологически активных веществ, Черноголовка, Россия). Трансгенные мыши линии APP/PS1 являются признанными модельными животными БА [18]. У таких животных, начиная с 4–6-месячного возраста, проявляются характерные когнитивные признаки патологии, подобной БА, и имеется значительное количество конгофильных амилоидных бляшек в специфических отделах мозга, включая гиппокамп и кортекс [20]. Экспериментальных животных содержали в беспатогенном виварии (Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта, Москва, Россия) в условиях, включающих стандартный рацион питания, свободный доступ к корму и воде, 12-часовой световой день, температуру окружающей среды от +22 до +24 °C и относительную влажность воздуха 50–65%. Процедуры разведения и контрольного генотипирования племенных животных проводили, как описано ранее [19].

Экспериментальные группы животных

Всего для экспериментов в настоящем исследовании было использовано 40 самцов и 40 самок мышей трансгенной линии APP/PS1. Животные были распределены случайным образом по пяти группам, каждая из которых включала 8 самцов и 8 самок (таблица). Возраст каждого животного на момент первой инъекции и эвтаназии составлял 5 и 7 месяцев соответственно. Мышам из группы 1 (контроль)

Таблица. Подавление образования конгофильных амилоидных бляшек в областях CA1, CA2, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа трансгенных мышей линии APP/PS1 под действием многократных подкожных инъекций препаратов синтетического пептида Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂ (HAEE), приготовленных в 125 мкл физиологического раствора и различающихся дозой вводимого пептида

Трансгенные мыши линии APP/PS1				Инъекция (препарат HAEE приготовлен в 125 мкл физиологического раствора)	Срезы мозга	Число конгофильных амилоидных бляшек (КАБ) на одном срезе мозга	Статистическая значимость
Группа	Число животных	Возраст при первой инъекции (месяцы)	Возраст при эвтаназии (месяцы)	Доза (мг/кг) вводимого синтетического пептида HAEE / общее число инъекций	Общее количество	В областях CA1, CA2, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа (среднее ± SEM)	Относительно контроля (группа № 1)
№ 1, контроль	16	5	7	0 / 17	160	15,7 ± 4,6	–
№ 2	16	5	7	0,18 / 17	160	7,5 ± 2,1	$p < 0,001$
№ 3	16	5	7	0,30 / 17	160	3,2 ± 0,9	$p < 0,001$
№ 4	16	5	7	1,50 / 17	160	3,1 ± 0,6	$p < 0,001$
№ 5	16	5	7	3,00 / 17	160	3,3 ± 0,7	$p < 0,001$

вводили подкожно изотонический 0,9%-й раствор хлорида натрия (физиологический раствор). Мышам из групп 2–5 вводили раствор синтетического пептида HAEE в дозах 0,18 мг/кг, 0,30 мг/кг, 1,50 мг/кг и 3,00 мг/кг соответственно. Процедура эвтаназии была применена к семимесячным мышам.

Реагенты

Все химические вещества и растворители, использованные в данном исследовании, имели класс чистоты для ВЭЖХ или выше и были приобретены у компании Sigma-Aldrich (Сент-Луис, штат Миссури, США), если не указано иное. Лекарственный препарат «Тетрапептид Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂, раствор для подкожного введения», 3,5 мг/мл (ПАО «Фармсинтез», Россия). Структура пептида HAEE была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР и тандемной масс-спектрометрии.

Приготовление препаратов синтетического HAEE для проведения инъекций

Препарат HAEE из исходной концентрации 3,5 мг/мл разбавляли стерильным изотоническим 0,9%-м раствором хлорида натрия до получения рабочей концентрации пептида, которая обеспечивала желаемую дозу препарата HAEE (например, 0,30 мг/кг) в 125 мкл объема разбавленного раствора. Для всех исследованных в настоящей работе дозровок HAEE общий объем одного инъекционного образца составлял 150 мкл, при этом каждому животному вводили 125 мкл этого образца.

Введение исследуемых препаратов экспериментальным животным

Трансгенным мышам из пяти экспериментальных групп исследуемые препараты (физиологический раствор или образцы с различными дозами пептида HAEE) вводили дважды в неделю в течение 9 недель путем подкожных инъекций соответствующих препаратов согласно существующим требованиям и подходам к дозированию лекарственных средств лабораторным животным [21]. Периодичность и общее количество инъекций, проведенных в течение всего срока исследования мышам из экспериментальных групп, а также сведения о дозировках HAEE в инъекционных образцах для каждой такой группы представлены в таблице.

Приготовление гистологических препаратов срезов головного мозга

Транскардиальную перфузию 4%-м раствором параформальдегида в фосфатно-солевом буфере проводили животным после терминальной анестезии наркосом Avertin (Sigma Aldrich, Германия). Диссектированный мозг фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида в фосфатно-солевом буфере 12–16 ч. Дегидратацию тканей проводили в растворах этилового спирта с увеличивающейся концентрацией: 75% — 1 ч, три смены 95% по 5 мин, 100% — 15 мин, 100% — 45 мин, этанол-хлороформ (1 : 1) — 30 мин, хлороформ — 1 ч, хлороформ — 12–16 ч. Пропитку препаратов мозга парафином проводили при 60 °С в трех последовательных сменах парафина по 1 ч инкубации в каждом. Заливку тканей в парафиновые блоки осуществляли на приборе Leica EG1160 (Leica Microsystems, Германия). Серийные срезы головного мозга толщиной 8 мкм получали на микротоме Leica RM2265 (Leica Microsystems, Германия) и монтировали на предметные стекла с полилизинным покрытием. Депарафинизацию срезов проводили в ксилоле — две смены по 10 мин, регидратировали в этиловых спиртах: 100% — 5 мин, 90% — 5 мин, 75% — 5 мин, вода — 10 мин, окрашивали спиртовым 0,5%-м раствором красителя Конго красного — 5 мин, дифференцировали в 0,2%-м растворе KOH в 80%-м этиловом спирте, промывали препараты в деионизованной воде 10 мин. Для монтирования покровных стекол использовали среду Immu-Mount (Thermo Scientific).

Гистохимическое выявление конгофильных амилоидных бляшек в областях CA1, CA2, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа

Для количественного определения конгофильных амилоидных бляшек в гиппокампе были использованы полученные срезы, охватывающие область мозга от 0,48 до 1,92 мм относительно средней линии в латеральных стереотаксических координатах [22]. Анализировали каждый 15-й срез, что давало 10 срезов на животное. Благодаря способности красителя Конго красный формировать флуоресцирующий комплекс с амилоидными фибриллами в составе амилоидных бляшек, детекцию конгофильных амилоидных бляшек проводили на конфокальном микроскопе LSM880 (Carl Zeiss, Германия) методом мозаичного сканирования отдельных

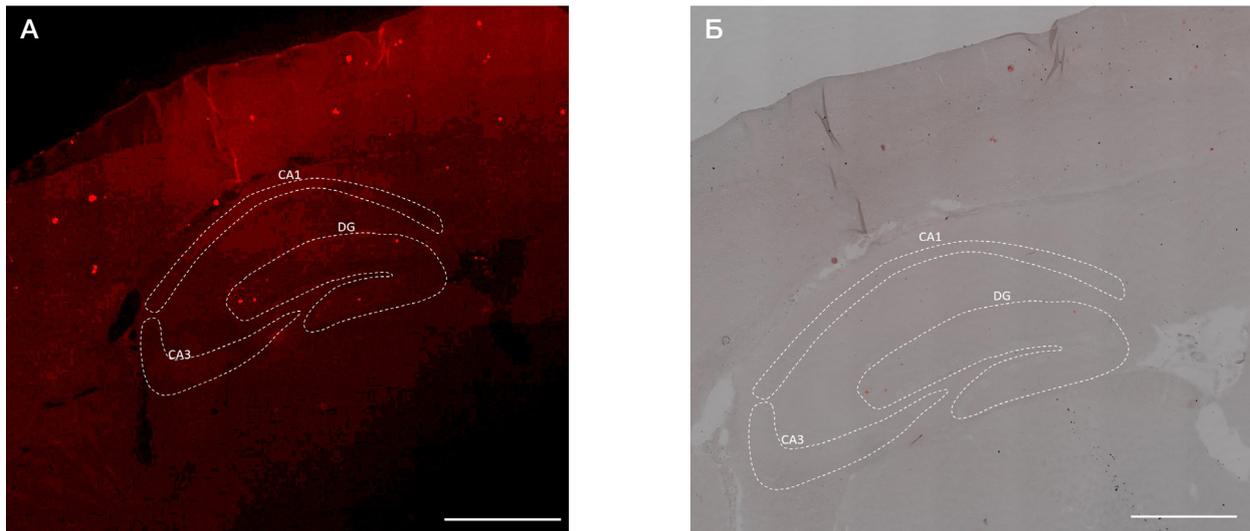


Рис. Конгофильные амилоидные бляшки на типичном срезе головного мозга интактной трансгенной мыши линии APP/PS1 в возрасте пять месяцев. **А.** Флуоресцентный сигнал после окрашивания красителем Конго красный. **Б.** Совмещенное изображение при флуоресценции Конго красного и в проходящем свете. Пунктирной линией обозначены зоны CA1, CA3 и DG (зубчатая извилина). Шкала — 500 мкм

областей гиппокампа при увеличении 10× в диапазоне спектра с пиком возбуждения 596 нм и эмиссией при 620 нм (рис. 1А). Для идентификации анатомических структур мозга полученное флуоресцентное изображение комбинировали с изображением в проходящем свете (рис. 1Б). Подсчитывали вручную все видимые конгофильные амилоидные бляшки любых размеров. Для каждой группы мышей рассчитывали средние значения и стандартное отклонение количества конгофильных амилоидных бляшек на один срез (таблица).

Статистические методы анализа данных

Данные были представлены как средние значения не менее трех независимых подсчетов числа амилоидных бляшек ± стандартная ошибка среднего (SEM). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Для попарного сравнения исследуемых групп использовали критерий Манна–Уитни. Уровень значимости составил 99,9% ($p < 0,001$). Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рисунке представлено типичное изображение окрашенного красителем Конго красным среза мозга интактных пятимесячных трансгенных мышей линии APP/PS1. Конгофильные амилоидные бляшки (КАБ), визуализированные в мозге подопытных семимесячных животных из всех пяти экспериментальных групп после проведения инъекций, были схожи по локализации и распределению размеров в паренхиме мозга. Однако количественная оценка амилоидных бляшек выявила существенные различия между группами.

Данные о числе КАБ в областях CA1, CA2, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа семимесячных трансгенных мышей линии APP/PS1 из экспериментальных групп 1–5 представлены в таблице. У контрольных животных из группы 1, которых не подвергали действию пептида НАЕЕ, число КАБ составляет $15,7 \pm 4,6$, что соответствует литературным данным для интактных трансгенных мышей линии APP/PS1 в семимесячном возрасте [23, 24].

У мышей из группы 2, которым многократно вводили начальную дозу НАЕЕ (0,18 мг/кг), число КАБ было равно $7,5 \pm 2,1$, т. е. по сравнению с контрольными мышами оно уменьшилось примерно в 2 раза. У мышей из группы 3, которые получали НАЕЕ в дозе 0,30 мг/кг, количество амилоидных бляшек существенно (более чем в 2 раза) уменьшилось по сравнению с мышами из группы 2 и было почти в 5 раз меньше, чем у контрольных животных. Дальнейшее увеличение дозы НАЕЕ в 5 и в 10 раз относительно дозы 0,30 мг/кг не приводило к изменению числа КАБ у животных из групп 4 и 5 по сравнению с мышами из группы 3.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые определено, что доза 0,30 мг/кг является оптимальной для подавления образования КАБ у трансгенных мышей обоих полов линии APP/PS1 при многократном подкожном введении синтетического пептида НАЕЕ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании приведены и анализируются экспериментальные результаты о количествах конгофильных амилоидных бляшек на срезах выделенных областей мозга трансгенных мышей, т. е. амилоидных бляшек, выявленных только окрашиванием красителем Конго красным. Это классический метод визуализации именно фибриллярных амилоидных бляшек, которые являются главным нейроморфологическим признаком амилоидоза при патогенезе болезни Альцгеймера, он не учитывает возможное наличие в тканях мозга растворимых агрегатов и олигомеров бета-амилоида.

Способность пептида НАЕЕ подавлять образование амилоидных бляшек в трансгенных мышах линии APP/PS1, которые широко используют в качестве «животной» модели БА (обзор в [18]), уже была показана в ряде публикаций. Впервые такая способность была продемонстрирована в 2015 г. [24] на примере ограниченной выборки животных обоих полов ($n = 6$ и $n = 7$ в контрольной группе и в экспериментальной группе соответственно). Подопытным животным проводили внутривенные инъекции пептида НАЕЕ в дозе 1,13 мг/кг дважды в месяц в течение пяти месяцев, начиная с двухмесячного возраста (всего было сделано девять инъекций каждому животному).

Как следствие, у семимесячных трансгенных мышей под действием пептида НАЕЕ наблюдалось снижение числа конгофильных амилоидных бляшек в областях СА1, СА2, СА3 и зубчатой извилине гиппокампа на 60% по сравнению с контрольными животными. Далее, самцам трансгенных мышей линии APP/PS1 проводили внутривенные инъекции в дозе 0,05 мг/кг ежемесячно в течение пяти месяцев, начиная с двухмесячного возраста (всего было сделано шесть инъекций каждому животному) [25]. В гиппокампе восьмимесячных мышей, которым вводили препараты НАЕЕ, число конгофильных амилоидных бляшек ($24,7 \pm 3,4$ на одном срезе) оказалось на 22% меньше по сравнению с контрольными животными ($31,7 \pm 4,9$ на одном срезе). Наконец, недавно было показано, что как внутрибрюшинные, так и интраназальные инъекции синтетического НАЕЕ в дозе 50 мг/кг самцам трансгенных мышей линии APP/PS1 каждые 48 ч на протяжении полутора месяцев, начиная с шестимесячного возраста, приводили к уменьшению амилоидной нагрузки в тканях мозга у инъекцированных животных по сравнению с контрольными мышами. Эту нагрузку оценивали по площади видимой поверхности амилоидных бляшек в гиппокампе, и она уменьшалась в 4,7 и в 3,5 раза для внутрибрюшинного и интраназального путей введения соответственно [26].

Таким образом, эффективность применения синтетического НАЕЕ для подавления образования амилоидных бляшек в гиппокампе трансгенных мышей линии APP/PS1 ранее была показана как на самцах, так и на самках при внутривенном, внутрибрюшинном и интраназальном способах введения. Воздействие на мышей посредством НАЕЕ начинали как с возраста двух месяцев, когда у данных животных еще нет амилоидных включений в мозге, так и с шестимесячного возраста, когда в гиппокампе присутствует не менее пяти конгофильных амилоидных бляшек [23], а период введения изменялся от полутора до пяти месяцев, и интервалы между инъекциями составляли от двух до 30 суток.

В вышеупомянутых исследованиях дозы также варьировались в широком диапазоне от 0,05 до 50 мг/кг при различной частоте введения. Все эти различия в экспериментальных процедурах не позволяли сделать вывод о том, какая из использованных доз — 0,05 мг/кг, 1,13 мг/кг или 50,00 мг/кг — наиболее подходит в качестве терапевтической дозы для клинических испытаний. Очевидно, что доза 50,00 мг/кг является безопасной, но избыточна. В то же время доза 0,05 мг/кг кажется не такой эффективной, как 1,13 мг/кг.

Несмотря на вариативность вышеприведенных экспериментальных протоколов, представляется полностью обоснованным использование данных об изменении количества конгофильных амилоидных бляшек в областях СА1, СА2, СА3 и зубчатой извилине гиппокампа трансгенных мышей линии APP/PS1, подсчитанных по методике, описанной ранее [24], в качестве надежного критерия оценки антиамилоидной эффективности пептида НАЕЕ.

Известно, что в возрасте до семи месяцев нет существенных половых различий в развитии церебрального амилоидоза у трансгенных мышей линии APP/PS1 [27], поэтому в настоящей работе подкожные инъекции начинали делать пятимесячным животным обоих полов, а изъятие мозга для гистохимического анализа проводилось у семимесячных мышей. Инъекции делали дважды в неделю на протяжении девяти недель. Для тестирования были выбраны следующие четыре дозы синтетического

НАЕЕ: 0,18 мг/кг; 0,30 мг/кг; 1,50 мг/кг; 3,00 мг/кг. В результате тестирования было установлено, что под действием НАЕЕ число КАБ у инъекцированных мышей по сравнению с контрольными животными существенно снижалось при всех исследованных дозах. Однако число КАБ было примерно одинаковым при использовании доз 0,30 мг/кг, 1,50 мг/кг и 3,00 мг/кг. Факт, что повышение дозы 0,30 мг/кг и в пять, и в десять раз не вызывало усиления терапевтического эффекта (т. е. не вызывало уменьшения числа КАБ), свидетельствует о том, что при прочих равных экспериментальных условиях (период и частота инъекций, а также возраст мышей на момент начала инъекций) доза 0,30 мг/кг является необходимой и достаточной для оптимального подавления образования амилоидных бляшек в исследованной на животных модели БА. Доза 0,30 мг/кг приблизительно соответствует дозе 1,75 мг в пересчете на одного взрослого человека.

Известно, что у пятимесячных трансгенных мышей линии APP/PS1 амилоидные бляшки образуются в течение 24 ч [28], после чего эти бляшки находятся в динамическом равновесии с растворимыми олигомерами Аβ, и некоторые из таких олигомеров вследствие своих структурно-функциональных особенностей инициируют возникновение новых амилоидных бляшек [29]. Недавно на модельных животных было установлено, что механизм антиамилоидного действия НАЕЕ основан на способности этого пептида эффективно проходить из крови сквозь гематоэнцефалический барьер в ткани мозга и связываться с молекулами Аβ, которые присутствуют как в виде растворимых мономеров и олигомеров, так и в составе нерастворимых амилоидных бляшек, что обеспечивает быстрый вывод избыточных молекул Аβ из головного мозга [18, 30].

Полученные в настоящей работе данные о том, что повышение дозы свыше 0,30 мг/кг не приводит к усилению антиамилоидных эффектов пептида НАЕЕ, указывают на ограниченное количество лекарственных мишеней для НАЕЕ, т. е. данной дозы достаточно, чтобы молекулы НАЕЕ эффективно «счищали» с поверхности нейронов уже образовавшиеся амилоидные бляшки и препятствовали образованию растворимых олигомеров Аβ.

ВЫВОДЫ

Настоящее исследование позволило установить значение 0,30 мг/кг в качестве оптимальной терапевтической дозы синтетического пептида Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂ (НАЕЕ) для эффективного подавления церебрального амилоидоза у мышей обоих полов трансгенной линии APP/PS1. Мышей данной линии широко применяют во всем мире как модельных животных при изучении патогенеза болезни Альцгеймера, поэтому научные результаты, полученные с использованием этой модели, рассматривают в качестве высоконадежных для трансляции в медицинскую практику. Таким образом, результаты исследования предоставляют научное обоснование применения многократных подкожных инъекций синтетического пептида НАЕЕ, приготовленного в 0,5 мл физиологического раствора в дозе 1,75 мг, для проведения клинических испытаний первой фазы. Безусловно, эффективность пептида НАЕЕ в качестве антиамилоидного средства для болезнью-модифицирующей терапии БА может быть доказана только в дальнейших клинических испытаниях, и полученные результаты — необходимый элемент для их успешного проведения.

Литература

- Livingston G, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020; 396 (10248): 413–46.
- Михайлова Н. М. Организация внебольничной геронтопсихиатрической помощи при деменции и когнитивном снижении. Часть 1: Демографические сдвиги, создание клиники памяти и Альцгеймеровских центров. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017; 117 (6): 111–19.
- Jagust W, et al. “Alzheimer's disease” is neither “Alzheimer's clinical syndrome” nor “dementia”. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2019; 15 (1): 153–7.
- Hampel H, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*. 2021; 26 (10): 5481–03.
- Roher AE, et al. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009; 5 (1): 18–29.
- Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019; 179 (2): 312–39.
- Cummings JL, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2025. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2025; 11 (2): e70098.
- Budd Haeberlein S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2022; 9 (2): 197–210.
- Mintun MA, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021; 384 (18): 1691–704.
- van Dyck CH, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388 (1): 9–21.
- Hardy J, Mummery C. An anti-amyloid therapy works for Alzheimer's disease: why has it taken so long and what is next? *Brain*. 2023; 146 (4): 1240–2.
- Kepp KP, et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain*. 2023; 146 (10): 3969–90.
- Wang C, et al. Advances in Alzheimer's Disease-Associated A β Therapy Based on Peptide. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (17): 13110.
- Козин С. А., и др. Пептид Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂ и его производные, предназначенные для восстановления дефицита эндогенного компонента крови человека. Патент РФ №2826728. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) №26–2024, 11/09/2024–20/09/2024, 2024.
- Иванова А. В., et al. Сравнительная фармакокинетика и биораспределение пептидов HAEE и HASS. *Вестник РГМУ*. 2025 (4): 50–56.
- Козин С. А. Роль взаимодействий цинка и бета-амилоида в патогенезе болезни Альцгеймера. *Успехи биологической химии*. 2023; 63: 149–74.
- Никольский К. С., и др. Исследование интерфейса связывания бета-амилоида с кандидатным маркером нейродегенеративных заболеваний. *Математическая биология и биоинформатика*. 2025; 20 (1): 212–35.
- Kozin SA, et al. Switching On/Off Amyloid Plaque Formation in Transgenic Animal Models of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (1): 72.
- Лысикова Е. А., и др. Линия трансгенных мышей APP^{swE}/PS1^{dE9}/Blg для моделирования церебрального амилоидоза при болезни Альцгеймера. *Молекулярная биология*. 2023; 57 (1): 85–94.
- Jankowsky JL, et al. Co-expression of multiple transgenes in mouse CNS: a comparison of strategies. *Biomol Eng*. 2001; 17 (6): 157–65.
- Рыбакова А. В., и др. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018; 8 (4): 207–17.
- Paxinos G, Franklin KBJ. *Paxinos and Franklin's the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. 4th ed. Elsevier Academic Press, 2013.
- Garcia-Alloza M, et al., Characterization of amyloid deposition in the APP^{swE}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease*. 2006; 24 (3): 516–24.
- Tsvetkov PO, et al. Peripherally Applied Synthetic Tetrapeptides HAEE and RADD Slow Down the Development of Cerebral β -Amyloidosis in A β PP/PS1 Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis*. 2015; 46 (4): 849–53.
- Козин С. А. Цинковый комплекс пептида HAEE для лечения нейродегенеративных заболеваний. Патент РФ №2784319. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) № 33–2022, 21/11/2022–27/11/2022, 2022.
- Patrakhonov E. Effectiveness of the tetrapeptide HAEE: an innovative approach to Alzheimer's treatment in experimentation. *Research Results in Pharmacology*. 2024; 10 (4): 107–11.
- Kuzubova E, et al. Sex-Dependent Phenotypic and Histomorphometric Biomarkers in the APP^{swE}/PS1^{dE9}/Blg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Brain Sciences*. 2025; 15 (11): 1237.
- Meyer-Luehmann M, et al. Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2008; 451 (7179): 720–4.
- Nirmalraj PN, Bhattacharya S, Thompson D. Accelerated Alzheimer's A β -42 secondary nucleation chronologically visualized on fibril surfaces. *Science Advances*. 2024; 10 (43): eadp5059.
- Mukhina KA, et al. The Tetrapeptide HAEE Promotes Amyloid-Beta Clearance from the Brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26 (23): 11591.

References

- Livingston G, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020; 396 (10248): 413–46.
- Mihajlova NM. Organizaciya vnebol'nicnoj gerontopsihiatricheskoj pomoshchi pri demencii i kognitivnom snizhenii. CHast' 1: Demograficheskie sdvigi, sozdanie kliniki pamyati i Al'cgejmerovskih centrov. *ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017; 117 (6): 111–19. Russian.
- Jagust W, et al. “Alzheimer's disease” is neither “Alzheimer's clinical syndrome” nor “dementia”. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2019; 15 (1): 153–7.
- Hampel H, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*. 2021; 26 (10): 5481–03.
- Roher AE, et al. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009; 5 (1): 18–29.
- Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 2019; 179 (2): 312–39.
- Cummings JL, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2025. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2025; 11 (2): e70098.
- Budd Haeberlein S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2022; 9 (2): 197–210.
- Mintun MA, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2021; 384 (18): 1691–704.
- van Dyck CH, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388 (1): 9–21.
- Hardy J, Mummery C. An anti-amyloid therapy works for Alzheimer's disease: why has it taken so long and what is next? *Brain*. 2023; 146 (4): 1240–2.
- Kepp KP, et al. The amyloid cascade hypothesis: an updated critical review. *Brain*. 2023; 146 (10): 3969–90.
- Wang C, et al. Advances in Alzheimer's Disease-Associated A β Therapy Based on Peptide. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24 (17): 13110.

14. Kozin SA, i dr. Peptid Ac-His-Ala-Glu-Glu-NH₂ i ego proizvodnye, prednaznachennye dlya vosstanovleniya deficita endogenogo komponenta krovi cheloveka. Patent RF №2826728. Oficial'nyj byulleten' Federal'noj sluzhby po intellektual'noj sobstvennosti (Rospatent) №26–2024, 11/09/2024–20/09/2024, 2024. Russian.
15. Ivanova AV, et al. Comparative pharmacokinetics and biodistribution of HAEE and HASS peptides. *Bulletin of RSMU*. 2025 (4): 45–50.
16. Kozin SA. Rol' vzaimodejstvij cinka i beta-amiloida v patogeneze bolezni Al'cgejmery. *Uspekhi biologicheskoy himii*. 2023; 63: 149–74. Russian.
17. Nikolskij KS, i dr. Issledovanie interfejsa svyazyvaniya beta-amiloida s kandidatnym markerom nejrodegenerativnyh zabolevanij. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika*. 2025; 20 (1): 212–35. Russian.
18. Kozin SA, et al. Switching On/Off Amyloid Plaque Formation in Transgenic Animal Models of Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25 (1): 72.
19. Lysikova EA, i dr. Liniya transgenykh myshej APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg dlya modelirovaniya cerebral'nogo amiloidoza pri bolezni Al'cgejmery. *Molekulyarnaya biologiya*. 2023; 57 (1): 85–94. Russian.
20. Jankowsky JL, et al. Co-expression of multiple transgenes in mouse CNS: a comparison of strategies. *Biomol Eng*. 2001; 17 (6): 157–65.
21. Rybakova AV, i dr. Sushchestvuyushchie trebovaniya i podhody k dozirovaniyu lekarstvennykh sredstv laboratornym zivotnym. *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. 2018; 8 (4): 207–17. Russian.
22. Paxinos G, Franklin KBJ. Paxinos and Franklin's the Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. 4th ed. Elsevier Academic Press, 2013.
23. Garcia-Alloza M, et al., Characterization of amyloid deposition in the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease*. 2006; 24 (3): 516–24.
24. Tsvetkov PO, et al. Peripherally Applied Synthetic Tetrapeptides HAEE and RADD Slow Down the Development of Cerebral β -Amyloidosis in A β PP/PS1 Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis*. 2015; 46 (4): 849–53.
25. Kozin SA. Cinkovyj kompleks peptida HAEE dlya lecheniya nejrodegenerativnyh zabolevanij. Patent RF №2784319. Oficial'nyj byulleten' Federal'noj sluzhby po intellektual'noj sobstvennosti (Rospatent), № 33–2022, 21/11/2022–27/11/2022, 2022. Russian.
26. Patrakhanov E. Effectiveness of the tetrapeptide HAEE: an innovative approach to Alzheimer's treatment in experimentation. *Research Results in Pharmacology*. 2024; 10 (4): 107–11.
27. Kuzubova E, et al. Sex-Dependent Phenotypic and Histomorphometric Biomarkers in the APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Brain Sciences*. 2025; 15 (11): 1237.
28. Meyer-Luehmann M, et al. Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2008; 451 (7179): 720–4.
29. Nirmalraj PN, Bhattacharya S, Thompson D. Accelerated Alzheimer's A β -42 secondary nucleation chronologically visualized on fibril surfaces. *Science Advances*. 2024; 10 (43): eadp5059.
30. Mukhina KA, et al. The Tetrapeptide HAEE Promotes Amyloid-Beta Clearance from the Brain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025; 26 (23): 11591.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИКРОГЛИИ И МАКРОФАГОВ В АССОЦИИРОВАННЫХ С БАРЬЕРАМИ ОБЛАСТЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

В. А. Разенкова [✉], Д. Э. Коржевский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Нарушение мозгового кровотока при артериальной гипертензии приводит к развитию нейровоспаления, активными участниками которого являются микроглия и макрофаги головного мозга. Целью работы было изучение функциональной активности и иммунофенотипа микроглии и макрофагов в области барьеров головного мозга спонтанно-гипертензивных крыс (SHR). Использовали материал головного мозга крыс-самцов Вистар и SHR (возраст 3–4 месяца, $n = 10$). Работа выполнена с применением методов иммуногистохимического анализа и конфокальной лазерной микроскопии. Оценивали наличие маркера M2 активации (CD206) и фагоцитарной активности (CD68) в популяции микроглии и макрофагов. Показано, что белок CD206 присутствует в периваскулярных клетках, число которых значительно увеличено у крыс SHR ($40,69 \pm 4,87$ клеток на 1 мм^2 против $28,73 \pm 1,39$ у крыс Вистар; t -test, $p = 0,0007$). Проведенный количественный анализ позволил выявить тенденцию увеличения доли фагоцитирующих клеток в головном мозге у крыс SHR по сравнению с крысами Вистар. Изменений в распределении белка CD68 у крыс SHR не выявлено, следовательно, активация микроглии и макрофагов не сопровождается усилением фагоцитарной активности. Полученные результаты свидетельствуют об альтернативной активации макрофагов головного мозга при нейровоспалении, вызванном артериальной гипертензией.

Ключевые слова: нейровоспаление, микроглия, макрофаги, спонтанно-гипертензивные крысы, иммуногистохимия

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 24-15-00032, <https://rscf.ru/project/24-15-00032/>

Вклад авторов: В. А. Разенкова — постановка иммуногистохимических реакций, интерпретация результатов, работа с изображениями, подготовка рукописи; Д. Э. Коржевский — концепция, планирование исследования, анализ литературы, редактирование текста рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 2/24 от 25 апреля 2024 г.), проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013 г.)

✉ **Для корреспонденции:** Валерия Алексеевна Разенкова
ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия; valeriya.raz@yandex.ru

Статья получена: 04.02.2026 **Статья принята к печати:** 21.02.2026 **Опубликована онлайн:** 28.02.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.008

Авторские права: © 2026 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/>).

ASSESSING FUNCTIONAL ACTIVITY OF MICROGLIA AND MACROPHAGES IN BARRIER-ASSOCIATED BRAIN AREAS OF SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

Razenkova VA [✉], Korzhevskii DE

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

The cerebrovascular disorder associated with arterial hypertension results in neuroinflammation, in which microglia and macrophages of the brain are actively involved. The study aimed to assess functional activity and immunophenotype of microglia and macrophages in the areas of brain barriers in spontaneously hypertensive rats (SHR). Specimens of the brain of male Wistar rats and SHR (age 3–4 months, $n = 10$) were used. The study involved the use of immunohistochemistry analysis and confocal laser microscopy. The presence of M2 activation (CD206) and phagocytic activity (CD68) markers in the population of microglia and macrophages was assessed. It was shown that the CD206 protein was present in perivascular cells, the counts of which were considerably increased in SHR (40.69 ± 4.87 cells per 1 mm^2 vs. 28.73 ± 1.39 in Wistar rats; t -test, $p = 0.0007$). The quantitative analysis conducted allowed us to identify the upward trend of the share of phagocytic cells in the brain of SHR compared to Wistar rats. No changes in the CD68 protein distribution were found in SHR, therefore, activation of microglia and macrophages is not accompanied by the phagocytic activity increase. The findings suggest alternative activation of brain macrophages in neuroinflammation caused by arterial hypertension.

Keywords: neuroinflammation, microglia, macrophages, spontaneously hypertensive rats, immunohistochemistry

Funding: the study received financial support from the Russian Science Foundation, project No. 24-15-00032, <https://rscf.ru/en/project/24-15-00032/>

Author contribution: Razenkova VA — setting up immunohistochemistry reactions, interpretation of results, image manipulation, manuscript writing; Korzhevskii DE — concept, study planning, literature review, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine (protocol No. 2/24 dated 25 April 2024) was conducted in accordance with provisions of the Declaration of Helsinki (2013)

✉ **Correspondence should be addressed:** Valeria A. Razenkova
Akademika Pavlova, 12, Saint Petersburg, 197376, Russia; valeriya.raz@yandex.ru

Received: 04.02.2026 **Accepted:** 21.02.2026 **Published online:** 28.02.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.008

Copyright: © 2026 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/>).

Макрофаги головного мозга представляют собой многокомпонентную и разнообразную популяцию клеток. К ним относятся микроглия нервной ткани мозга, макрофаги оболочек, периваскулярных пространств и сосудистого сплетения, а также макрофаги моноцитарного

происхождения, мигрирующие из сосудистого русла в нервную ткань при различных патологиях [1]. Такое популяционное разнообразие, региональная специфика, а также высокая пластичность микроглии и макрофагов определяет многогранность их морфологических и

функциональных особенностей. За последнее десятилетие было проведено множество исследований, касающихся происхождения и морфофункциональной гетерогенности этих клеток иммунной системы. Так, было описано несколько подтипов микроглии и макрофагов, ассоциированных с барьерными структурами, как в условиях физиологической нормы, так и при нейровоспалении, ассоциированном с различными патологическими состояниями ЦНС [2–4].

В частности, микроглия играет роль в регуляции кровотока в церебральных сосудах и сохранении целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Показано, что при запуске воспалительного процесса микроглия фагоцитирует концевые отростки астроцитов, нарушая целостность ГЭБ [5], а селективное удаление микроглиоцитов вызывает микрососудистую дисфункцию [6]. Периваскулярные макрофаги способны презентировать экзогенные антигены посредством МНС класса II, а потому являются сайтами инфильтрации Т-клеток при аутоиммунных заболеваниях, болезнях Альцгеймера и Паркинсона [7]. Эпилепсусные макрофаги сосудистого сплетения головного мозга или клетки Колмера ограничивают проникновение в спинномозговую жидкость молекул периферической крови, а также патогенов и лимфоцитов в условиях инвазии и повреждения тканей [8]. В ответ на повышение концентрации тех или иных веществ в крови или цереброспинальной жидкости периваскулярные и эпилепсусные макрофаги усиливают генерацию активных форм кислорода, что может усугублять течение заболеваний [9]. И напротив, некоторые данные демонстрируют, что периваскулярные макрофаги и макрофаги мозговых оболочек способствуют клиренсу β -амилоида при болезни Альцгеймера или церебральной амилоидной ангиопатии [10]. Совокупность полученных данных показывает, что вклад макрофагов в развитие нейровоспаления зависит от множества факторов, что открывает широкую перспективу для модуляции их активности, а, следовательно, использования этого подхода в терапевтических целях.

Однако четкое разграничение подтипов микроглии и макрофагов ЦНС затруднено вследствие ограниченной специфичности большинства маркерных белков, таких как CD11b, F4/80, CX3CR1, CD45 и Iba-1 [11]. Иммунофенотипические характеристики эпилепсусных макрофагов соответствуют характеристикам других мононуклеарных фагоцитов, которые содержат маркерные белки МНС II, CD11b, CD68 и Iba-1 [12]. В дополнение к этому, при культивировании клеток *ex vivo* микроглиоциты теряют свои характерные особенности: как морфологические признаки, так и генетические и эпигенетические маркеры, — и становятся почти неотличимы от макрофагов [13]. В соответствии с этим иммунофенотипирование микроглии и макрофагов ЦНС *in vivo* представляется возможным только в совокупности с морфологическим анализом.

Для изучения проявлений нейровоспаления в настоящее время используют несколько экспериментальных моделей, имитирующих патологические особенности тех или иных заболеваний [14]. Так, с нарушением регуляции воспаления тесно связана артериальная гипертензия, которая по праву считается серьезной проблемой для здоровья людей во всем мире [15], и может являться моделью патологии нейровоспаления. Для стандартизированной гипертензии используют крыс линии SHR (spontaneously hypertensive rats). Исследование показывает, что следствием нарушения мозгового кровотока при хроническом повышении артериального давления у крыс SHR являются

воспалительные процессы, которые могут приводить к нейродегенерации [16]. Результаты исследования, посвященные характеристике иммунной системы головного мозга при артериальной гипертензии, показывают, что микроглия у крыс SHR имеет морфологические признаки активации [17–19]. Также получены предварительные данные, позволившие предсказать тип поляризации активированных клеток микроглии у крыс SHR [20].

Характерным проявлением артериальной гипертензии у крыс SHR является нарушение гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров [16, 21], вследствие снижения эластичности церебральных сосудов, вызванного ремоделированием их клеточных слоев. Таким образом, реакция микроглии и макрофагов на системные и локальные провоспалительные стимулы оказывается наиболее выражена именно в областях гематоэнцефалического, гематоликворного, а также ликворэнцефалического барьеров. Тем не менее, морфофункциональное состояние клеток иммунной системы мозга в области барьеров при данной патологии остается на сегодняшний день малоохарактеризованным.

Цель настоящего исследования состояла в оценке функциональной активности и иммунофенотипа микроглии и макрофагов в субэпендимной области боковых и третьего желудочков, а также в сосудистом сплетении головного мозга крыс SHR.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для иммунофенотипирования микроглии и макрофагов у нормотензивных и гипертензивных животных использовали материал головного мозга крыс-самцов Вистар и SHR массой 250–300 г (возраст 3–4 месяца, $n = 10$), фиксированного в цинк-этанол-формальдегиде и залитого в парафин по стандартной методике. При формировании групп животных с артериальной гипертензией отбирали крыс SHR с систолическим давлением, в среднем соответствующим или превышающим 200 мм рт. ст. Измерение артериального давления у крыс линии SHR проводили перед взятием материала с использованием системы неинвазивного измерения давления «Систола» (Нейроботикс, Россия).

Выявление микроглии и макрофагов на срезах головного мозга проводили с помощью антител к кальций-связывающему белку Iba-1 (ab5076, Abcam, Великобритания) и ET-1705-78, Huabio, Китай), лизосомному гликопротеину CD68 (GB113109, Servicebio, Китай) и маннозному рецептору CD206 (HA722892, Huabio, Китай).

В качестве вторичных реагентов использовали реагенты из набора UltraVision Quanto Detection System HRP (TL-060-QHL, Fisher Scientific, США), anti-Goat HRP-DAB Cell & Tissue Staining Kit (CTS008, R&D Systems, США), Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (ab236466, Abcam, Великобритания). Для визуализации продукта моноферментной реакции использовали хромоген 3'-диаминобензидин из набора Stable DAB/Plus (Diagnostic BioSystems, США). Для иммунофлуоресценции срезы после инкубации во вторичных антителах обрабатывали конъюгатом стрептавидина с флуорохромом Cy2 (016-220-084, Jackson ImmunoResearch, США), а также раствором козьих антител против пероксидазы хрена, конъюгированных с флуорохромом Cy3 (123-165-021, Jackson ImmunoResearch, США).

Полученные препараты анализировали с использованием микроскопов Leica DM750 (Германия) и конфокального

лазерного микроскопа LSM800, оснащенного системой Airyscan. Иммуноморфологический анализ микроглии и макрофагов проводили в барьерных областях, прилегающих к мозговому центру: эпендиме боковых и третьего желудочков (в области стриатума и медиобазального гипоталамуса соответственно), мягкой мозговой оболочке, сосудистом сплетении боковых желудочков. Специалист, выполняющий морфологический и количественный анализ полученных препаратов, был «ослеплен» относительно информации о тестируемых объектах.

Для количественной оценки проводили подсчет клеток в трех полях зрения для каждого препарата на увеличении объектива $\times 10$ и $\times 20$, затем стандартизировали по длине шкалы в 1 мм^2 (число значений, использованных для подсчета среднего для каждого случая, равно 6). Долю клеток, содержащих два маркера (Iba-1 и CD68), вычисляли путем деления количества Iba-1⁺/CD68⁺-клеток на количество Iba-1⁺-клеток и представляли в процентах. Для анализа изображений использовали программу ImageJ2 в расширении FIJI (<https://imagej.net/software/fiji/>). Для анализа колокализации исследуемых маркеров использовали плагины Coloc2 (<https://imagej.net/plugins/coloc-2>) и Colocalization Finder (<http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/colocalization-finder.html>). Определяли коэффициент корреляции Пирсона в различных отделах мозга у крыс Вистар и SHR: субэпендимной зоне боковых и третьего желудочков, в сосудистом сплетении. Статистическую обработку проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Соответствие данных нормальному распределению проверяли с помощью критерия для малых выборок Шапиро–Уилка. Распределение считали соответствующим нормальному при $p > 0,05$. Для сравнения данных применяли однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ (one-way, two-way ANOVA) с последующим сравнением групп с помощью post-hoc-критерия Тьюки, а также однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с применением post-hoc-критерия Данна. Данные представляли в виде среднее \pm стандартное отклонение. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты измерения артериального давления у крыс линии SHR, отобранных для проведения исследования, представлены в табл. 1.

В результате иммуногистохимической реакции на CD206 в срезах головного мозга крыс Вистар и SHR выявляются периваскулярные клетки (в нервной ткани головного мозга и сосудистом сплетении) и клетки мягкой оболочки (рис. 1). В нервной ткани головного мозга клеток, иммунопозитивных по CD206, отмечено не было. Среднее количество CD206⁺-клеток на 1 мм^2 было выше у крыс с генетически детерминированной артериальной

гипертензией (t -test, $p = 0,0007$) и составляло $40,69 \pm 4,87$ клеток (против $28,73 \pm 1,39$ у крыс Вистар).

Использование двойной иммунофлуоресцентной реакции позволило выявить микроглию и макрофаги (Iba-1⁺), содержащие белок CD68 (рис. 2). Они располагаются во всех трех исследуемых барьерных областях (субэпендимная зона боковых и третьего желудочка, сосудистое сплетение) и имеют свои специфические морфологические особенности. Вблизи эпендимы боковых и третьего желудочка это типичные отростчатые субэпендимные микроглиоциты, обладающие корзинчатым и веретеновидным морфотипом. Распределение CD68⁺-гранул в цитоплазме этих клеток соответствует общим представлениям о локализации лизосом. Для клеток сосудистого сплетения характерен малоотростчатый амебоидный или веретеновидный морфотип, и их CD68⁺-гранулы также распределяются в месте локализации лизосом. Отдельно стоит упомянуть о клетках, не ассоциированных ни с эпендимой, ни с сосудистым сплетением, и распределенных свободно в просвете желудочков. Обычно такие клетки встречались на препаратах крыс линии SHR. Гранулы белка CD68 во внутрижелудочковых клетках занимали практически весь объем цитоплазмы, маскируя ядро (рис. 2а).

Разница в количественном распределении Iba-1⁺/CD68⁺ микроглиоцитов и макрофагов в различных барьерных областях головного мозга оказывается регионспецифичной, что подтверждается дисперсионным анализом ($F = 117,4$, $p < 0,0001$). Так показано, что доля Iba-1⁺/CD68⁺-клеток наибольшая в области сосудистого сплетения. В субэпендимной зоне боковых и третьего желудочка содержание двойных иммунопозитивных клеток не такое высокое (табл. 2). Количественный анализ не выявил достоверных различий между группами нормотензивных и гипертензивных крыс ($F = 2,19$, $p = 0,16$). Тем не менее, данные выборки крыс SHR несколько смещены относительно выборки Вистар (рис. 2Г, Д) в сторону увеличения доли клеток, иммунопозитивных по двум маркерам.

В результате анализа колокализации (рис. 3) были получены средние значения критерия корреляции для каждой области в обеих группах (Вистар и SHR; табл. 3). Во всех случаях критерий корреляции принимает значения достаточные, чтобы колокализация маркеров считалась неслучайной (значения критерия отличаются от нуля). При этом видимых сдвигов значений при артериальной гипертензии не наблюдали (two-way ANOVA, $F = 0,56$, $p = 0,48$). Более того, значимых различий в степени корреляции белков Iba-1 и CD68 не было отмечено и при анализе различных исследуемых областей (two-way ANOVA, $F = 3,45$, $p = 0,06$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Макрофаги играют особую роль в поддержании тканевого гомеостаза, нейтрализации патогенов и aberrантных

Таблица 1. Систолическое давление у крыс линии SHR

№ крысы	Систолическое давление, мм рт. ст.			
	Первое измерение	Второе измерение	Третье измерение	Среднее арифметическое
1	211	201	229	214
2	215	203	207	208
3	200	222	235	219
4	251	235	240	242
5	208	209	210	209

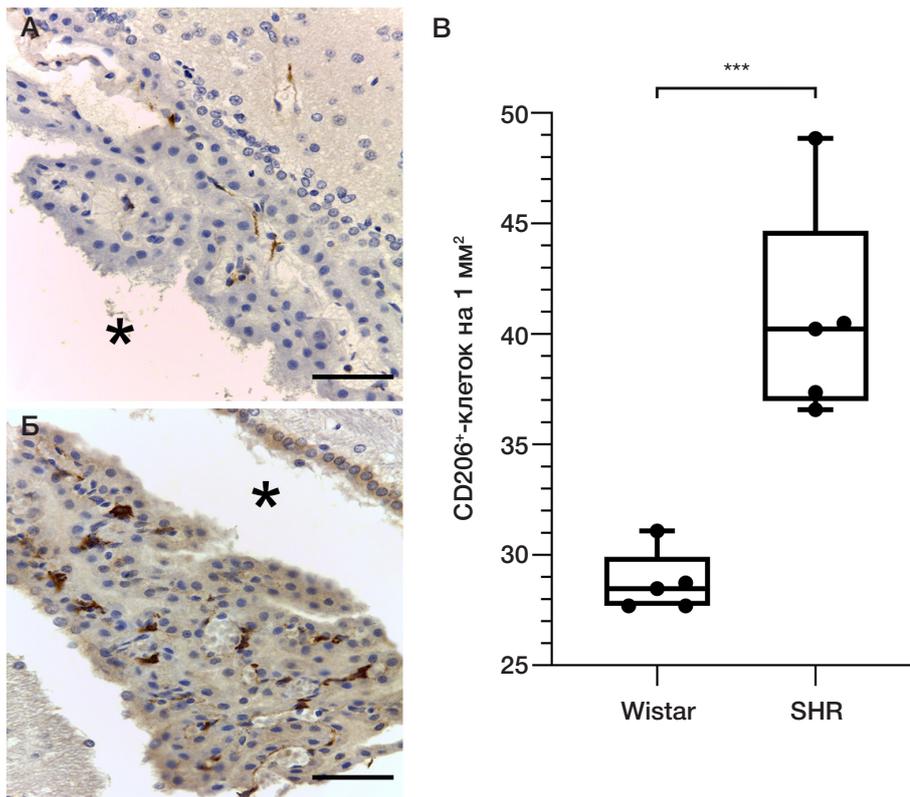


Рис. 1. CD206 в сосудистом сплетении головного мозга крыс Вистар (А), SHR (Б). Иммуногистохимическая реакция на CD206 с подкраской ядер гематоксилином. Звездочка обозначает полость бокового желудочка. В. Разница между количеством CD206⁺-клеток у крыс разных линий, *p*-value < 0,01. Линия внутри бокс-плота означает медиану (Me). Масштабный отрезок равен 50 мкм

клеток, а также в иницировании и модулировании адаптивного иммунитета благодаря своей фагоцитарной активности, способности к эффероцитозу и презентации антигенов. Многолетние исследования физиологических и цитохимических особенностей макрофагов различных органов при воспалительных процессах позволили выявить два основных функциональных состояния, обозначенные типами поляризации M1 и M2 [22]. В дальнейшем научное сообщество постепенно отошло от концепции жесткой дихотомии и пришло к выводу, что функциональные состояния макрофагов являются собой целый спектр фенотипов между провоспалительным M1 и репаративным M2 [23, 24]. В результате дальнейшего разделения на подтипы стало возможным с большей точностью охарактеризовать роль этих клеточных популяций в воспалении и выработать индивидуальные терапевтические стратегии для лечения различных заболеваний [25].

Предполагается, что микроглия головного мозга обладает схожими особенностями поляризации в ходе активации [26], что позволяет использовать уже имеющуюся парадигму для сравнительных исследований и экстраполяции результатов, полученных на разных органах. Однако микроглиоциты отличаются от других макрофагов как по гистогенезу, так и по ряду структурных характеристик [2, 27]. В этом случае необходимо применять дифференцированный подход к оценке микроглии и макрофагов с учетом их особенностей.

В ходе ранее выполненного исследования было показано, что микроглия крыс с генетически детерминированной артериальной гипертензией может обладать повышенной фагоцитарной активностью [11]. В рамках настоящего исследования проведена проверка гипотезы о возможности M2a-поляризации микроглии головного мозга у крыс SHR.

Известно, что активированные M2a-макрофаги способны к эндоцитозу, стимулируют рост клеток и регенерацию тканей [25]. Наиболее типичными маркерными белками M2a-подтипа у лабораторных грызунов являются CD206, Fizz1, Ym1/2 и аргиназа 1 [28]. На основании характеристики предложенных маркеров [29], а также результатов скринингового иммуногистохимического исследования с использованием различных антител, для оценки функциональной активности клеток иммунной системы головного мозга был выбран маннозный рецептор CD206.

Полученные результаты иммуногистохимической реакции и последующего количественного анализа показывают заметное увеличение числа CD206⁺-клеток у крыс SHR, что может свидетельствовать о сдвиге к M2a-типу поляризации. Это позволяет определить дальнейшие направления работы в отношении иммунофенотипирования микроглии и макрофагов ЦНС крыс SHR, например, с помощью мультиплексной иммуногистохимии с широкой панелью антител против белков, специфичных для M2a-фенотипа.

Выявление роли макрофагов при артериальной гипертензии обращает на себя пристальное внимание исследователей. Отмечается, что у крыс SHR повышено содержание CD11b⁺-клеток кишечника, ингибирующих выделение провоспалительных цитокинов. Однако содержание провоспалительных цитокинов также повышено у крыс SHR по сравнению с контрольной группой [30]. И напротив, отмечается, что в брюшной полости к четвертому месяцу преобладают M1-макрофаги, но уже к шестому разница между количеством M1- и M2-поляризованных клеток снижается [31]. Авторы предполагают, что макрофаги разных органов будут также приобретать различные иммунофенотипы, т. е. в одном органе могут преобладать M1-фенотип, а в другом — M2.

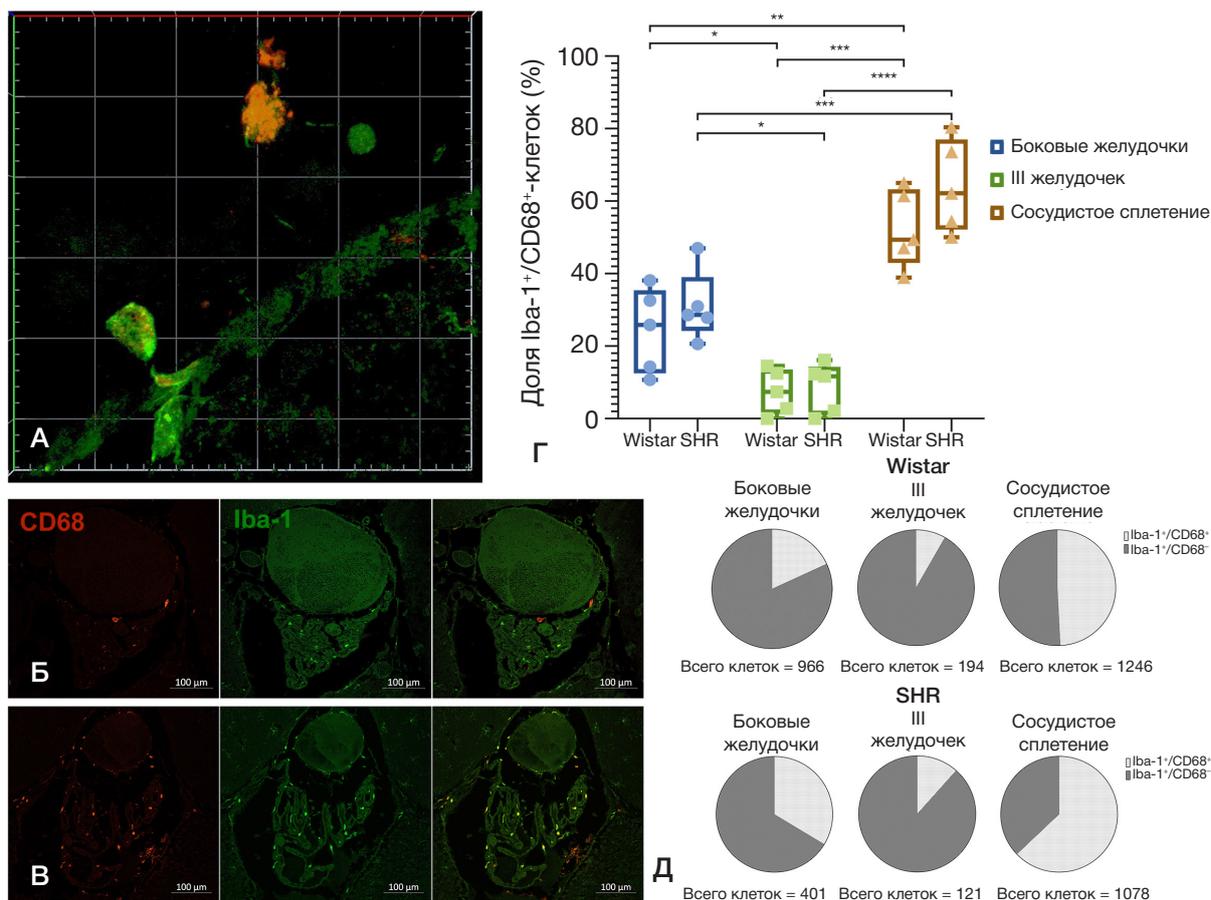


Рис. 2. Результаты количественного анализа. Двойная иммуногистохимическая реакция на CD68 (красный канал) и Iba-1 (зеленый канал). **А–В.** Общий вид субэпендимной микроглии боковых (**А**) и третьего (**Б, В**) желудочков. **А.** Субэпендимная и внутрижелудочковая микроглия крысы SHR, трехмерная реконструкция серии оптических срезов, размер ячеек масштабной сетки составляет 10 × 10 мкм, Wistar (**Б**), SHR (**В**). **Г, Д.** Результаты сравнения доли клеток, иммунопозитивных по двум маркерам, на диаграмме размаха (**Г**) и круговой диаграмме (**Д**). P-value: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001. Линия внутри бокс-плота означает медиану (Me)

Это может быть связано с тем, что резидентные макрофаги привлекают прибывающие в ткани иммунные клетки из разных источников, которые, в свою очередь, попадают под влияние регионспецифичного микроокружения. По-видимому, микроокружение нервной ткани при артериальной гипертензии усиливает необходимость, как минимум, к повышению экспрессии CD206, а как максимум — к M2a-поляризации макрофагов головного мозга.

Однако их локализация ограничивается периваскулярными пространствами, мягкой мозговой оболочкой и сосудистым сплетением. Непосредственно в нервной ткани мозга клеток, иммунопозитивных по CD206, не наблюдали ни в одном из изученных случаев.

Отсутствие маркера CD206 в отростчатой микроглии и обнаружение его только в типичных макрофагах может указывать на различия в профилях экспрессии маркеров активации у микроглиоцитов и макрофагов. Тем не менее, результаты отдельных исследований, по-видимому, входят в противоречие с данным предположением. В одном из недавних обзоров, посвященных функциональной гетерогенности глиальных клеток ЦНС, авторы допускают возможность существования популяции CD206⁺-микроглии [13].

Результаты оригинального исследования с использованием метода проточной цитометрии показывают, что некоторые P2Y12⁺-клетки человека могут содержать низкие уровни белка CD206 [32]. В другой работе была зарегистрирована одновременная экспрессия CD32 и CD206 в микроглиоцитах при сочетанном воздействии электромагнитного поля и индуктора нейровоспаления TNFα [33]. Авторы интерпретируют появление такой комбинации маркеров в пользу осуществления восстановления ткани в ответ на повреждающее воздействие. У грызунов появление CD206⁺-микроглии было отмечено при повреждении спинного мозга [34], а также на ранних стадиях постнатального развития [35]. Учитывая то, что в отмеченных работах проводили исследования на клеточных культурах и с использованием проточной цитометрии, эти данные не вполне сопоставимы с результатами иммуногистохимического исследования.

Наличие CD206 в микроглии головного мозга крыс с использованием иммуногистохимического метода показано, например, в работе, посвященной исследованию влияния кверцетина на активацию клеток иммунной системы головного мозга [36]. Колокализация белков

Таблица 2. Доля Iba-1⁺/CD68⁺-клеток в различных отделах мозга у Wistar и SHR. Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»

Область	Вистар	SHR
Субэпендимная зона боковых желудочков	24,31 ± 11,68	30,99 ± 9,727
Субэпендимная зона III желудочка	7,435 ± 6,178	8,442 ± 6,987
Сосудистое сплетение	52,34 ± 10,72	64,09 ± 12,75

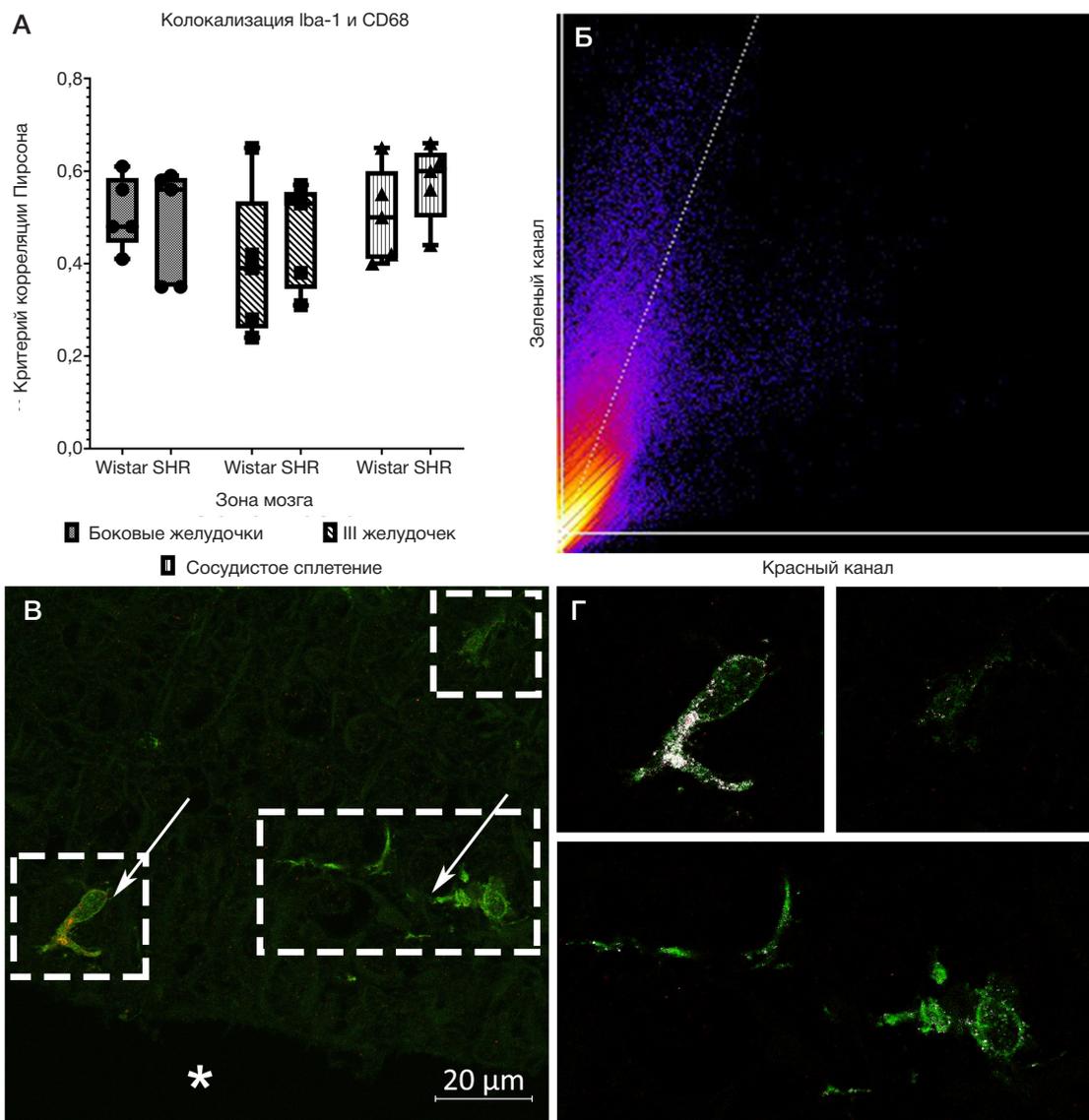


Рис. 3. Результаты анализа колокализации. Двойная иммунофлуоресцентная реакция на Iba-1 (зеленый канал) и CD68 (красный канал). **А.** Значения критерия корреляции Пирсона в различных отделах мозга у Wistar и SHR. **Б.** Диаграмма корреляции двух каналов. **В.** Микроглия дна третьего желудочка. **Г.** Колокализация Iba-1 и CD68. Белым цветом выделены точки колокализации маркеров на рис. **Г.** Стрелки указывают на микроглию, рамки отображают области, представленные на рис. **Г.** звездочкой обозначена полость желудочка. Линия внутри бокс-плота отображает медиану (Me)

Iba-1 и CD206 четко наблюдается на препаратах головного мозга после воздействия кверцетина, который обладает противовоспалительным и антиоксидантным эффектом и, предположительно, способствует активации микроглии по типу M2. Однако при ишемическом/реперфузионном повреждении реакция на CD206 в микроглии достаточно слабая, и отсутствует у группы контроля. И напротив, при нейровоспалении, ассоциированном с болезнью Альцгеймера, у мышей [37] колокализации CD206 и Iba-1 не было обнаружено. В связи с этим авторы заключают, что CD206⁺-макрофаги и Iba-1⁺ микроглиальных клеток представляют собой различные популяции. В дополнение к этому, использование антител к маркерным белкам макрофагов (таких как CD206 и Iba-1) также не дает исчерпывающей информации о происхождении наблюдаемых на препаратах клеток. Поэтому полностью различить микроглию, микроглиоподобные клетки и инфильтрирующие головной мозг макрофаги представляется затруднительным. Таким образом, предположение о возможности или невозможности экспрессии маннозного рецептора CD206 микроглией

у крыс при различных состояниях нервной системы нуждается в дальнейшей проверке.

Результаты количественного анализа, полученные в рамках настоящей работы, позволили оценить готовность к фагоцитозу клеток микроглии и макрофагов по наличию функциональных лизосом, которые определяются благодаря присутствию макросиалина (CD68) — трансмембранного гликопротеина лизосом и фагосом [38].

В ходе анализа колокализации белков Iba-1 и CD68 было высказано предположение, что описанная Iba-1⁺/CD68⁺-микроглия у крыс SHR вблизи мозговых барьеров находится в состоянии активации. Для сравнения уровней колокализации белков Iba-1 и CD68 на основании удобства интерпретации значений был выбран коэффициент корреляции Пирсона. Его значения варьируют от -1 до 1, где «-1» свидетельствует о полной отрицательной, «1» — о полной положительной, а «0» — о случайной корреляции [39]. У крыс как Вистар, так и SHR колокализация белков во всех исследуемых областях являлась неслучайной (разброс средних значений составлял от 0,4 до 0,6). Однако проведенное количественное исследование указывает на

Таблица 3. Значения критерия корреляции Пирсона в различных отделах мозга у Wistar и SHR. Данные представлены в виде «среднее ± стандартное отклонение»

Область	Вистар	SHR
Субэпендимная зона боковых желудочков	0,51 ± 0,08	0,49 ± 0,12
Субэпендимная зона III желудочка	0,4 ± 0,16	0,47 ± 0,11
Сосудистое сплетение	0,5 ± 0,1	0,58 ± 0,08

отсутствие значимых различий в уровнях колокализации белков Iba-1 и CD68.

Другой методический подход состоял в количественной оценке доли клеток, иммунопозитивных по двум маркерам, относительно общей популяции Iba-1⁺-клеток в сосудистом сплетении, а также вблизи эпендимы боковых и третьего желудочков. Было отмечено, что наибольшей долей Iba-1⁺/CD68⁺-клеток характеризуется сосудистое сплетение головного мозга, где локализована особая популяция макрофагов — клеток Колмера [40]. Природа этих клеток остается предметом дискуссий, однако их функция связана с активным фагоцитозом. Наименьшей долей двойных иммунопозитивных клеток обладает субэпендимная зона третьего желудочка в области гипоталамуса, что, вероятно, обусловлено наличием в эпендиме особых глиальных клеток — таницитов, которые формируют двунаправленный транспорт биологически активных молекул между ЦСЖ и кровью [41]. Не имеющая подобной выстилки субэпендимная зона боковых желудочков занимает промежуточное положение.

Несмотря на то что дисперсионный анализ не выявил значимых различий между долей клеток, иммунопозитивных по Iba-1 и CD68, у крыс разных линий, анализ описательных статистик показывает, что данные выборки крыс SHR смещены относительно выборки Вистар в сторону увеличения доли таких клеток. В частности, медиана, а также минимум и максимум могут принимать более высокие значения (рис. 2). Полученные данные указывают на неоднородность исследуемой группы SHR, несмотря на выполненную селекцию по уровню артериального давления.

В дальнейших исследованиях следует использовать выборки большего объема.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс на фоне артериальной гипертензии может наблюдаться активация фагоцитарной активности микроглии и макрофагов в областях гематоэнцефалического, гематоликворного и ликворэнцефалического барьеров. При этом, принимая во внимание результаты анализа колокализации, необходимо подчеркнуть, что, вероятно, меняется число, но не степень функциональной активности клеток.

ВЫВОДЫ

Нейровоспаление, вызванное артериальной гипертензией у крыс SHR, приводит к смещению поляризации в сторону M2a-варианта у макрофагов мягкой мозговой оболочки, сосудистого сплетения и периваскулярных пространств. Определение популяционной принадлежности CD206⁺-клеток головного мозга остается не до конца выясненным и должно быть уточнено в ходе дальнейших научных исследований с применением двойного иммуногистохимического маркирования. Активация микроглии и макрофагов у крыс SHR, по-видимому, не сопровождается усилением фагоцитарной активности этих клеток. Выявленная тенденция к увеличению доли Iba-1⁺/CD68⁺-клеток в головном мозге у крыс SHR по сравнению с крысами Вистар может оказаться как следствием внутривидовых различий, так и возможным признаком роста процента активных фагоцитов. Для проверки этих гипотез необходимы дальнейшие исследования.

Литература

- Silvin A, Qian J, Ginhoux F. Brain macrophage development, diversity and dysregulation in health and disease. *Cell Mol Immunol.* 2023; 20: 1277–89.
- Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017; 18 (4): 225–42.
- Brioschi S, Zhou Y, Colonna M. Brain macrophages in development, homeostasis and disease. *J Immunol [Internet].* 2020 Jan 15 [cited 2026 Jan 15]; 204 (2): 294. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7034672/>.
- Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, Schreiner B, Utz SG, Leung BP, et al. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease. *Immunity [Internet].* 2018 Feb 20 [cited 2026 Jan 15]; 48 (2): 380–95.e6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761318300323?via%3DIihub>.
- Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 5816.
- Bisht K, Okojie KA, Sharma K, Lentferink DH, Sun Y-Y, Chen H-R, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PAX1-P2RY12 coupling in mice. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 5289.
- Taketomi T, Tsuruta F. Towards an understanding of microglia and border-associated macrophages. *Biology (Basel).* 2023 Aug 5; 12 (8): 1091.
- Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017; 18 (2): 123–31.
- Vara-Pérez M, Movahedi K. Border-associated macrophages as gatekeepers of brain homeostasis and immunity. *Immunity.* 2025; 58 (5): 1085–100.
- Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (1): 30–42.
- Amici SA, Dong J, Guerau-de-Arellano M. Molecular mechanisms modulating the phenotype of macrophages and microglia. *Front Immunol.* 2017; 8: 1520.
- Wan Y, Hua Y, Garton HJL, Novakovic N, Keep RF, Xi G. Activation of epilexus macrophages in hydrocephalus caused by subarachnoid hemorrhage and thrombin. *CNS Neurosci Ther.* 2019; 25 (10): 1134–41.
- Котова ММ, Апухтин КВ, Никитин ВС, Калужев АВ. К вопросу о функциональной гетерогенности микроглии и астроглии. *Российский физиологический журнал им ИМ Сеченова.* 2024; 110 (11): 1824–45.
- Tamura Y, Yamato M, Kataoka Y. Animal models for neuroinflammation and potential treatment methods. *Front Neurol [Internet].* 2022 Jun 27 [cited 2026 Jan 15]; 13: 890217. Available from: www.frontiersin.org.

15. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Jun; 21 (6): 396–416.
16. Fang Z, Shen G, Amin N, Lou C, Wang C, Fang M. Effects of neuroinflammation and autophagy on the structure of the blood–brain barrier in ADHD model. *Neuroscience*. 2023; 530: 17–25.
17. Cohen EM, Mohammed S, Kavurma M, Nedoboy PE, Cartland S, Farnham MMJ, et al. Microglia in the RVLN of SHR have reduced P2Y₁₂R and CX₃CR₁ expression, shorter processes, and lower cell density. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2019; 216: 9–16.
18. Гусельникова В. В., Разенкова В. А., Суфиева Д. А., Коржевский Д. Э. Активация микроглии в головном мозге спонтанно гипертензивных крыс. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2023; (3): 53–60.
19. Куликова П. В., Гусельникова В. В. Морфологическая характеристика клеток глии черного вещества головного мозга у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR. *Медицинский академический журнал*. 2024; 24 (2): 93–99.
20. Razonkova VA, Kirik OV, Korzhevskii DE. Microglia immunophenotyping in paraffin sections of the brain. *Cell Tissue Biol*. 2025; 19 (6): 597–604.
21. Gonzalez-Marrero I, Hernández-Abad LG, Castañeyra-Ruiz L, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Perdomo A. Changes in the choroid plexuses and brain barriers associated with high blood pressure and ageing. *Neurol (English Ed)*. 2022; 37 (5): 371–82.
22. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*. 2000; 164 (12): 6166–173.
23. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8 (12): 958.
24. Xue J, Schmidt S V., Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014; 40 (2): 274–88.
25. Ji Y, Li X, Yao X, Sun J, Yi J, Shen Y, et al. Macrophage polarization: molecular mechanisms, disease implications, and targeted therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2025 Dec 12; 16: 1732718.
26. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*. 2016; 173 (4): 649–65.
27. Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol*. 2017; 18 (4): 385–92.
28. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:13.
29. Röszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 816460.
30. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Muñoz R, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol*. 2020; 177 (9): 2006–23.
31. Zhao J, Lu N, Qu Y, Liu W, Zhong H, Tang N, et al. Calcium-sensing receptor-mediated macrophage polarization improves myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2024; 249: 10112.
32. Böttcher C, Schlickeiser S, Sneeboer MAM, Kunkel D, Knop A, Paza E, et al. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci*. 2019 Jan 17; 22 (1): 78–90.
33. Mendoza-Mari Y, Stojanovic M, Miulli DE, Agrawal DK. Microglial response to inflammatory stimuli under electromagnetic field exposure. *Arch Clin Biomed Res*. 2025; 9 (4): 304–15.
34. Cohen M, Ben-Yehuda H, Porat Z, Raposo C, Gordon S, Schwartz M. Newly formed endothelial cells regulate myeloid cell activity following spinal cord injury via expression of CD200 ligand. *J Neurosci*. 2017; 37 (4): 972–85.
35. Lively S, Wong R, Lam D, Schlichter LC. Sex- and development-dependent responses of rat microglia to pro- and anti-inflammatory stimulation. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 433.
36. Li L, Jiang W, Yu B, Liang H, Mao S, Hu X, et al. Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2023; 168: 115653.
37. Paouri E, Tzara O, Kartalou G-I, Zenelak S, Georgopoulos S. Peripheral tumor necrosis factor- α (TNF- α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice. *J Neurosci*. 2017; 37 (20): 5155–71.
38. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev Y V. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest*. 2017; 97 (1): 4–13.
39. Adler J, Parmryd I. Quantifying colocalization by correlation: The Pearson correlation coefficient is superior to the Mander's overlap coefficient. *Cytom Part A*. 2010; 77A (8): 733–42.
40. Ling E-A, Kaur C, Lu J. Origin, nature, and some functional considerations of intraventricular macrophages, with special reference to the epileptus cells. *Microsc Res Tech*. 1998; 41: 43–56.
41. Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci*. 2013; 36 (2): 91–100.

References

1. Silvin A, Qian J, Ginhoux F. Brain macrophage development, diversity and dysregulation in health and disease. *Cell Mol Immunol*. 2023; 20: 1277–89.
2. Li Q, Barres BA. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017; 18 (4): 225–42.
3. Brioschi S, Zhou Y, Colonna M. Brain macrophages in development, homeostasis and disease. *J Immunol [Internet]*. 2020 Jan 15 [cited 2026 Jan 15]; 204 (2): 294. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7034672/>.
4. Mrdjen D, Pavlovic A, Hartmann FJ, Schreiner B, Utz SG, Leung BP, et al. High-dimensional single-cell mapping of central nervous system immune cells reveals distinct myeloid subsets in health, aging, and disease. *Immunity [Internet]*. 2018 Feb 20 [cited 2026 Jan 15]; 48 (2): 380–95.e6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761318300323?via%3Dihub>.
5. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 5816.
6. Bisht K, Okojie KA, Sharma K, Lentferink DH, Sun Y-Y, Chen H-R, et al. Capillary-associated microglia regulate vascular structure and function through PANX1-P2RY12 coupling in mice. *Nat Commun*. 2021; 12 (1): 5289.
7. Taketomi T, Tsuruta F. Towards an understanding of microglia and border-associated macrophages. *Biology (Basel)*. 2023 Aug 5; 12 (8): 1091.
8. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol*. 2017; 18 (2): 123–31.
9. Vara-Pérez M, Movahedi K. Border-associated macrophages as gatekeepers of brain homeostasis and immunity. *Immunity*. 2025; 58 (5): 1085–100.
10. Greenberg SM, Bacsikai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16 (1): 30–42.
11. Amici SA, Dong J, Guerau-de-Arellano M. Molecular mechanisms modulating the phenotype of macrophages and microglia. *Front Immunol*. 2017; 8: 1520.
12. Wan Y, Hua Y, Garton HJL, Novakovic N, Keep RF, Xi G. Activation of epileptus macrophages in hydrocephalus caused by subarachnoid hemorrhage and thrombin. *CNS Neurosci Ther*. 2019; 25 (10): 1134–41.
13. Kotova MM, Apukhtin KV, Nikitin VS, Kalueff AV. On functional heterogeneity of micro- and astroglia. *Russian Journal of*

- Physiology. 2024; 110 (11): 1824–45. Russian.
14. Tamura Y, Yamato M, Kataoka Y. Animal models for neuroinflammation and potential treatment methods. *Front Neurol* [Internet]. 2022 Jun 27 [cited 2026 Jan 15]; 13: 890217. Available from: www.frontiersin.org.
 15. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2024 Jun; 21 (6): 396–416.
 16. Fang Z, Shen G, Amin N, Lou C, Wang C, Fang M. Effects of neuroinflammation and autophagy on the structure of the blood–brain barrier in ADHD model. *Neuroscience*. 2023; 530: 17–25.
 17. Cohen EM, Mohammed S, Kavurma M, Nedoboy PE, Cartland S, Farnham MMJ, et al. Microglia in the RVLM of SHR have reduced P2Y12R and CX3CR1 expression, shorter processes, and lower cell density. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2019; 216: 9–16.
 18. Guselnikova VV, Razenkova VA, Sufieva DA, Korzhevskii DE. Activation of microglia in the brain of spontaneously hypertensive rats. *Bulletin of RSMU*. 2023; (3): 49–55.
 19. Kulikova PV, Guselnikova VV. Morphological characterization of glial cells in the Substantia nigra of spontaneously hypertensive SHR rats. *Medical academic journal*. 2024; 24 (2): 93–9. Russian.
 20. Razenkova VA, Kirik OV, Korzhevskii DE. Microglia immunophenotyping in paraffin sections of the brain. *Cell Tissue Biol*. 2025; 19 (6): 597–604.
 21. Gonzalez-Marrero I, Hernández-Abad LG, Castañeyra-Ruiz L, Carmona-Calero EM, Castañeyra-Perdomo A. Changes in the choroid plexuses and brain barriers associated with high blood pressure and ageing. *Neurol (English Ed)*. 2022; 37 (5): 371–82.
 22. Mills CD, Kincaid K, Alt JM, Heilman MJ, Hill AM. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol*. 2000; 164 (12): 6166–173.
 23. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8 (12): 958.
 24. Xue J, Schmidt S V, Sander J, Draffehn A, Krebs W, Quester I, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014; 40 (2): 274–88.
 25. Ji Y, Li X, Yao X, Sun J, Yi J, Shen Y, et al. Macrophage polarization: molecular mechanisms, disease implications, and targeted therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2025 Dec 12; 16: 1732718.
 26. Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*. 2016; 173 (4): 649–65.
 27. Prinz M, Erny D, Hagemeyer N. Ontogeny and homeostasis of CNS myeloid cells. *Nat Immunol*. 2017; 18 (4): 385–92.
 28. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:13.
 29. Rószler T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 816460.
 30. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Sánchez M, Gómez-Guzmán M, Muñoz R, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol*. 2020; 177 (9): 2006–23.
 31. Zhao J, Lu N, Qu Y, Liu W, Zhong H, Tang N, et al. Calcium-sensing receptor-mediated macrophage polarization improves myocardial remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2024; 249: 10112.
 32. Böttcher C, Schlickeiser S, Sneeboer MAM, Kunkel D, Knop A, Paza E, et al. Human microglia regional heterogeneity and phenotypes determined by multiplexed single-cell mass cytometry. *Nat Neurosci*. 2019 Jan 17; 22 (1): 78–90.
 33. Mendoza-Mari Y, Stojanovic M, Miulli DE, Agrawal DK. Microglial response to inflammatory stimuli under electromagnetic field exposure. *Arch Clin Biomed Res*. 2025; 9 (4): 304–15.
 34. Cohen M, Ben-Yehuda H, Porat Z, Raposo C, Gordon S, Schwartz M. Newly formed endothelial cells regulate myeloid cell activity following spinal cord injury via expression of CD200 ligand. *J Neurosci*. 2017; 37 (4): 972–85.
 35. Lively S, Wong R, Lam D, Schlichter LC. Sex- and development-dependent responses of rat microglia to pro- and anti-inflammatory stimulation. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 433.
 36. Li L, Jiang W, Yu B, Liang H, Mao S, Hu X, et al. Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2023; 168: 115653.
 37. Paouri E, Tzara O, Kartalou G-I, Zenelak S, Georgopoulos S. Peripheral tumor necrosis factor- α (TNF- α) modulates amyloid pathology by regulating blood-derived immune cells and glial response in the brain of AD/TNF transgenic mice. *J Neurosci*. 2017; 37 (20): 5155–71.
 38. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev Y V. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest*. 2017; 97 (1): 4–13.
 39. Adler J, Parmryd I. Quantifying colocalization by correlation: The Pearson correlation coefficient is superior to the Mander's overlap coefficient. *Cytom Part A*. 2010; 77A (8): 733–42.
 40. Ling E-A, Kaur C, Lu J. Origin, nature, and some functional considerations of intraventricular macrophages, with special reference to the eplexus cells. *Microsc Res Tech*. 1998; 41: 43–56.
 41. Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci*. 2013; 36 (2): 91–100.

АЛГОРИТМЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ИЗВИТОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

А. А. Ильина^{1,2}✉, И. А. Лакман², А. Т. Бикмеев³, А. Р. Еникеева¹, Е. А. Бадыкова¹, Н. Ш. Загидуллин¹, О. А. Брюханова¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

³ Институт механики имени П. Р. Мавлютова, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, Россия

Извитость коронарных, цереброваскулярных артерий, аорты и ее ветвей остается одной из значимых сосудистых проблем, которая с одной стороны осложняет выбор тактики рентгенохирургического лечения, а с другой — ухудшает прогноз самого заболевания. Отсутствие единых стандартов оценки извитости коронарных, цереброваскулярных артерий, аорты и ее ветвей снижает точность диагностики пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Одним из возможных решений данной проблемы является применение машинного обучения для автоматической оценки извитости. Целью исследования было провести анализ и сравнение точности, клинической применимости и ограничений существующих методов автоматической оценки извитости коронарных, цереброваскулярных артерий, аорты и ее ветвей с использованием инструментов машинного обучения. Систематический обзор проводили по протоколу PRISMA с поиском статей в базах данных PubMed, Scopus и eLibrary за период с 2015 по 2025 гг. по ключевым словам: deep learning, machine learning, artificial intelligence, vessel tortuosity, curvature. Из 240 выявленных публикаций в анализ было включено шесть. Анализ показал, что 80% подходов основаны на сверточных нейронных сетях, обязательным этапом предобработки изображений является скелетирование для отсеивания мелких сосудов от артерии. В 50% статей извитость артерий определяется качественно по наличию углов изгибов более 45°. Количественно извитость определяли как коэффициент расстояния и мера кривизны. Верификацию оценок в трех из шести исследований проводили при сравнении результатов с мнениями экспертов (точность составила 0,92–0,94). Ограничения исследования — моноцентричность, использование данных одного типа оборудования.

Ключевые слова: извитость сосудов, коронарные артерии, цереброваскулярные артерии, аорта и ее ветви, машинное обучение, искусственный интеллект, количественная мера оценки извитости

Вклад авторов: А. А. Ильина, А. Т. Бикмеев — поиск источников, написание статьи; И. А. Лакман — дизайн исследования, обработка данных, написание и редактирование статьи; А. Р. Еникеева, Е. А. Бадыкова — эксперты ручного отбора публикаций, Н. Ш. Загидуллин — эксперт ручного отбора публикаций, написание и редактирование статьи, О. А. Брюханова — редактирование статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Анастасия Александровна Ильина
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия; anastasiailina35@gmail.com

Статья получена: 22.12.2025 **Статья принята к печати:** 26.01.2026 **Опубликована онлайн:** 05.02.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.005

Авторские права: © 2026 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/>).

ARTIFICIAL INTELLIGENCE ALGORITHMS FOR ASSESSMENT OF THE MAJOR VESSEL TORTUOSITY

Irina AA^{1,2}✉, Lakman IA², Bikmeyer AT³, Enikeeva AR¹, Badykova EA¹, Zagidullin NSh¹, Bryukhanova OA¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

³ Mavlyutov Institute of Mechanics, Ufa Federal Research Center of Russian Academy of Science, Ufa, Russia

Tortuosity of the coronary, cerebral arteries, aorta and its branches remains an important vascular problem, which, on the one hand, complicates selection of the X-ray surgical treatment tactics, and on the other hand worsens the disease outcome. The lack of common standards for assessment of tortuosity of the coronary, cerebral arteries, aorta and its branches reduces the diagnosis accuracy in patients at high risk of cardiovascular events. The use of machine learning for automated tortuosity assessment represents one possible solution to this problem. The study aimed to analyze and compare accuracy, feasibility, and limitations of the available methods for automated assessment of tortuosity of the coronary, cerebral arteries, aorta and its branches using the machine learning tools. The systematic review was conducted in accordance with the PRISMA protocol. The search for papers published in 2015–2025 in the PubMed, Scopus, and eLibrary databases was performed using the following keywords: deep learning, machine learning, artificial intelligence, vessel tortuosity, curvature. Six papers out of 240 were included in the analysis. The analysis has shown that 80% of approaches are based on convolutional neural networks, and skeletonization aimed to isolate small blood vessels from the artery represents an essential preprocessing phase. In 50% of papers, tortuosity was determined qualitatively based on the presence of bending angles over 45°. Quantitatively, tortuosity was determined as a distance coefficient and a measure of curvature. In three studies out of six, verification of estimates was carried out by comparing the results with expert opinions (accuracy was 0.92–0.94). The study limitations are as follows: monocentricity, the use of data from one type of equipment.

Keywords: vessel tortuosity, coronary arteries, cerebral arteries, aorta and its branches, machine learning, artificial intelligence, tortuosity index

Author contribution: Irina AA, Bikmeyer AT — search for papers, manuscript writing; Lakman IA — study design, data processing, manuscript writing and editing; Enikeeva AR, Badykova EA — experts in manual selection of papers, Zagidullin NSh — expert in manual selection of papers, manuscript writing and editing; Bryukhanova OA — manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Anastasia A. Irina
Lenina, 3, Ufa, 450008, Russia; anastasiailina35@gmail.com

Received: 22.12.2025 **Accepted:** 26.01.2026 **Published online:** 05.02.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.005

Copyright: © 2026 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/>).

Сильная извитость артерий вызывает проблемы по нескольким причинам: во-первых, извитые артерии могут создавать турбулентное и замедленное движение крови, приводящее к снижению эффективности кровоснабжения тканей и органов [1]; во-вторых, может возникать повышенная нагрузка на стенку сосуда из-за неравномерности распределения давления в сосуде, в итоге приводящая к повреждению эндотелия [2]; в-третьих, возникают сложности с диагностикой (например, при ангиографии) и хирургическим вмешательством на сосуды [3]. При этом стандартные методы визуализации и оценка на их основе извитости артерий вызывают споры [4].

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с патологией коронарных артерий, остаются одной из ведущих причин преждевременной смертности по всему миру [5]. Лучевая диагностика играет ключевую роль в их выявлении, а коронарная ангиография признана золотым стандартом благодаря высокой точности визуализации анатомии сосудов [6]. Существующие методы диагностики обычно не фокусируются на оценке извитости коронарных артерий, несмотря на наличие возможной связи ее с неблагоприятными исходами, такими как ишемия, спонтанное расслоение сосудов и осложнения при стентировании [7].

Отсутствие единого стандарта оценки и тяжести извитости артерий ограничивает точность диагностики [8]. Помочь в решении этого вопроса теоретически могли бы алгоритмы машинного обучения, в частности алгоритмы машинного зрения, широко применяемые в задачах распознавания рентгенологических изображений [9]. Однако существует множество сложностей, позволяющих обучить интеллектуальные алгоритмы на практике. Так, технические особенности коронарной ангиографии, в том числе использование ограниченного числа стандартных проекций, не позволяют получить полное представление об анатомии сосудистого русла. Визуализацию осложняют также наложение сосудов, их тени, наличие мелких ветвей и костных структур, перекрывающих изображение. Дополнительные трудности создают артефакты, связанные с движением сердца и дыханием пациента, а также непостоянная скорость и неравномерность заполнения сосудов контрастным веществом [10]. Соответственно, возникает необходимость обобщения существующих исследований, позволяющая в дальнейшем оценить перспективность подходов, способных улучшить оценку извитости артерий, в частности коронарных артерий сердца.

Цель работы — анализ и сравнение точности, клинической применимости и ограничений существующих методов оценки извитости коронарных, цереброваскулярных артерий, аорты и ее ветвей с использованием инструментов машинного обучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для ответа на исследовательский вопрос «Как автоматически на основе медицинских изображений определить наличие и степень извитости артерий?» использовали протокол PRISMA, традиционно применяемый для проведения систематического обзора. Критерием поиска были исследования, опубликованные не ранее 2015 г. и посвященные интеллектуальным алгоритмам, методам и техникам, используемым для оценки извитости сосудов. Более ранние исследования не были рассмотрены в связи с потерей актуальности описываемых в них технологий. Обязательный критерий отбора — наличие доступа к полному тексту статьи.

Базами данных для поиска источников обзора служили PubMed, Scopus, eLibrary. Ключевые слова для поискового запроса публикаций на английском языке: *deep learning, machine learning, artificial intelligence, computer vision, coronary, cerebral, carotid, aorta, vessel, artery, tortuosity, curvature*. Соответственно ключевыми словами на русском языке служили: *извитость, сосуд, артерия, машинное обучение, компьютерное зрение, искусственный интеллект*. Поисковые запросы формировались с использованием логических операторов OR и AND для дезъюнктивного или конъюнктивного объединения терминов. Поиск публикаций в базах PubMed и Scopus осуществляли с помощью соответствующих библиотек R — *pubmedR* и *rscopus* (такая возможность имела, так как авторы статьи предварительно зарегистрировались в базах цитирования и получили доступ через API). Для более широкого поиска публикаций, согласно исследовательскому вопросу, использовали стратегию «метод снежного кома», когда находили нужную публикацию и проводили дополнительный поиск цитируемых в ней и цитирующих ее источников. Критерии включения на втором этапе отбора публикаций: наличие в них характеристик алгоритмов, методов и техник оценки извитости артерий, в том числе наличие точности и их применимости. Если в статье упоминались этапы предобработки и обработки изображений, их также включали в анализ. Критерии исключения: несоответствие тематике обзора (например, извитость сосудов пуповины). Ограничения исследований и источник их финансирования не учитывали при отборе публикаций. Соответствие каждой статьи критериям включения оценивали два независимых эксперта в ручном отборе публикаций. В случае появления разногласий в их мнении относительно какой-либо статьи привлекали верифицирующего эксперта. Согласие мнений эксперта определяли на основе альфы Кронбаха.

Критерии включения публикаций в систематический обзор: содержание описания и/или названия метода/техники оценки извитости (M-ТОИ); содержание описания результатов применения M-ТОИ; рассмотрение только артерий; анализ сосудов только взрослых пациентов со сформировавшейся сосудистой системой (от 18 лет); рассмотрение изображений сосудов, полученных с использованием коронарографии (КАГ), компьютерной томографии (КТ) или оптической когерентной томографии (ОКТ).

Критерии исключения: отсутствие результатов применения M-ТОИ; описание исследования извитости вен и/или сосудов пуповины; описание исследования сосудов пациентов в возрасте до 18 лет; описание исследования, проведенного на животных или с использованием моделей, таких как компьютерные симуляции и микрофлюидные устройства.

Анализ отобранных источников проводили со следующих позиций: какие виды изображений использовали для определения извитости артерий; какой объем числа изображений использовали для обучения алгоритмов машинного обучения; какой алгоритм машинного обучения использовали для распознавания изображений сосудов; каким образом проводили предобработку изображения сосудов; каким образом количественно измеряли извитость артерий; метрики качества оценки извитости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичный поиск по заданной стратегии сочетания ключевых слов позволил найти 240 публикаций из трех

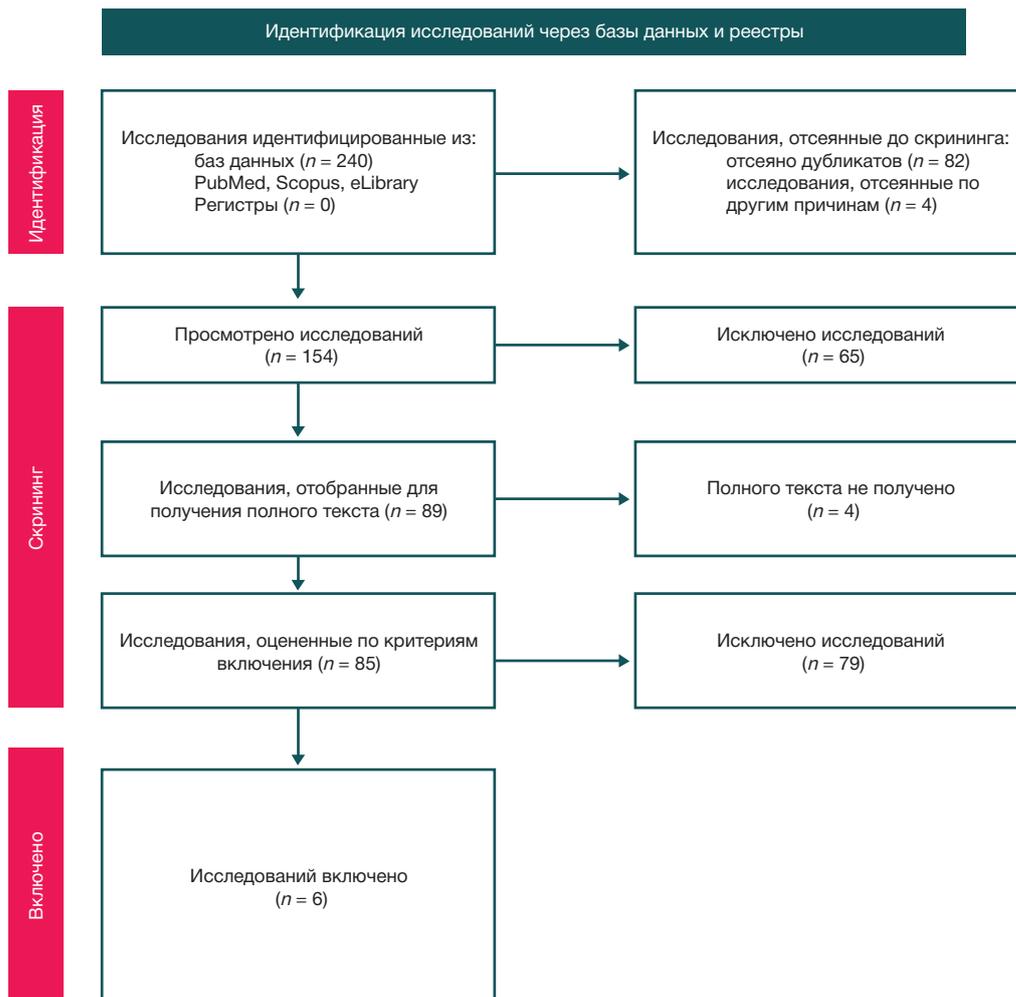


Рис. Схема PRISMA отбора публикаций в исследование

баз данных. На данном этапе отбора публикаций были исключены 82 дубликата исследований, и четыре статьи по другим причинам (отсутствие доступных полнотекстовых версий статей). Из оставшихся публикаций был сделан повторный отбор на соответствие названий статей и аннотаций ответу на исследовательский вопрос, который позволил исключить еще 69 исследований. Полнотекстовые версии отобранных публикаций были проанализированы в ручном отборе экспертами, при этом лишь одна публикация вызвала разногласия (альфа Кронбаха — 0,96). В результате из отобранных полнотекстовых статей только шесть отвечали на исследовательский вопрос, и для проведения анализа и сравнения алгоритмов, методов и техник, используемых для оценки извитости сосудов, было отобрано шесть публикаций. На рисунке представлена схема отбора публикаций согласно протоколу PRISMA.

В пяти из шести отобранных работ в качестве инструмента моделирования извитости артерий использовали сверточные нейронные сети. Так, в 2024 г. были обучены две модели сверточных нейронных сетей (CNN и nnU-Net) для автоматической сегментации коронарных артерий и количественной оценки их морфологических характеристик, включая извитость сосудов [11]. В данном исследовании проводили анализ КТ-ангиографических изображений 281 пациента. Предобработка входной информации включала пороговую фильтрацию с индивидуально подобранным экспертом

(врачом-рентгенологом) порогом для выделения просвета сосуда. В местах пере- и недосегментации изображений сосудов выполнялась ручная корректировка. Сегментацию сосудов осуществляли вручную в бесплатном открытом программном обеспечении для визуализации медицинских изображений 3D Slicer, после чего автоматически извлекали центральные линии сосудов (так называемый процесс скелетирования сосуда) с помощью библиотеки VMTK (Vascular Modeling Toolkit), интегрируемой в 3D Slicer, и рассчитывали основные морфологические признаки сосуда. Для оценки извитости артерии применяли несколько подходов. Глобальную извитость определяли как отношение фактической длины пути вдоль сосуда к прямому расстоянию между его концами. Локальную оценивали вдоль центральной линии в каждой точке с использованием опорных дуг длиной 1 см, центрированных в рассматриваемой точке. Дополнительно рассчитывали угол извитости как арккосинус скалярного произведения векторов, аппроксимирующих восходящий и нисходящий участки дуги сосуда методом наименьших квадратов. Итоговый индекс извитости анализируемых сосудов определяли для каждого пациента как количество сосудистых ветвей, содержащих не менее трех изгибов с углом $\geq 45^\circ$. В данном исследовании сверточная нейронная сеть (CNN) была обучена для автоматической сегментации сосудов, а для оценки морфологических характеристик использовали двухэтапный каскадный подход на базе нейронной сети nnU-Net [11]. На первом этапе создавали

многоакурсную 2.5D U-Net, для этого три 2D-модели были обучены на основе изображений, нарезанных в ортогональных направлениях (сагиттальном, корональном и аксиальном). Такой подход в анализе извитости сосудов особенно оправдан, так как извитость сосуда может быть обнаружена только в одной проекции, тогда как в другой проекции извитость не всегда заметна. Полученные данные на втором этапе соединяли с исходным изображением и использовали для обучения сети 3D U-Net. Примечательно, что авторы оценивали качество полученных результатов, для этого они сравнивали результаты многоакурсной 2.5D модели и каскадной 3D-модели. В результате усредненное по всем изображениям сосудов пациентов значение коэффициента Дайса как меры качества корректности распознавания изображений увеличилось с 0,791 [0,60; 0,88] до 0,895 [0,75; 0,92]. В качестве недостатка полученных результатов можно отметить то, что все изображения, использованные для обучения, были получены в одном центре, на одном и том же аппарате КТ. Использование данных из разных источников, в том числе открытых, включая изображения сосудов здоровых добровольцев, могло бы улучшить устойчивость модели извитости.

В 2023 г. также была предложена автоматическая методика сегментации, маркировки и оценки извитости артерий на основе искусственных нейронных сетей [12]. Для обучения моделей авторами был сформирован набор данных из 566 КТ-ангиографических снимков пациентов с острым ишемическим инсультом, из которого случайным образом было выбрано 165 изображений. На этапе предобработки выполняли пространственное выравнивание и нормализацию интенсивности. Сегментацию эксперты производили вручную, как и в предыдущем рассматриваемом решении, в 3D Slicer. Авторы тестировали три варианта моделей сегментации (на основе нейросетевых моделей nnU-Net, UNETR, SwinUNETR), при этом наибольшую эффективность показала nnU-Net (коэффициент Дайса составил $0,93 \pm 0,02$). Обучение проводили с аугментацией данных и пятикратной кросс-валидацией (дополнительной кросс-проверкой). Далее из бинарной карты изображения, так же как и в работе [11], с помощью библиотеки VMTK извлекали поверхностную модель сосудов, после чего производили фильтрацию и сглаживание. На основе полученных центральных линий для каждого узла вычисляли 24 признака, включая радиусы (средний, проксимальный, дистальный, минимальный и максимальный), отношение проксимального к дистальному радиусу, относительную длину сегмента, направления (общее и начальное), число точек в сегменте, координаты центра масс сегмента. Из центральных линий сосудов авторы формировали граф, узлы которого обозначали сосудистые сегменты с указанием названий артерий. Классификацию сегментов проводили с помощью графовой нейронной сети graph U-Net после нормализации признаков и увеличения связности графа. Авторы исследования выделили и проанализировали 33 геометрических и морфологических признака сосудистой извитости. К ним относятся диаметры сосудов, относительные длины сегментов, а также абсолютные и относительные углы отклонения для основных артерий (аорта, плечеголовной ствол, общие сонные и подключичные артерии). Морфологические признаки включают тип аорты и наличие варианта «бычьей» аорты. Авторы не рассчитывали единый коэффициент извитости, а провели сравнительный анализ параметров

извитости у разных групп пациентов, разработав алгоритм, который позволял выявить аномально извитые сосуды. Все использованные данные были получены из одного медицинского центра и одного производителя КТ-оборудования, что ограничивает обобщаемость результатов и универсальность метода. Автоматический анализ иногда допускал значительные ошибки в определении ключевых точек, что снижает надежность измерений по сравнению с ручным подходом. Основные источники ошибок связаны с неправильной маркировкой сосудов, неточностями сегментации, ошибками извлечения центральных линий и обработкой данных, что влияет на общую точность метода. Хотя при слепой валидации была получена точность распознавания 0,94.

В 2023 г. авторы другой работы также использовали сверточную нейронную сеть, но при этом предложили альтернативный подход к оценке сосудистой извитости, отличающийся от традиционного алгоритма последовательности действий [13]. Был разработан метод прямой классификации ангиографических изображений с применением сверточных нейронных сетей (CNN), которые определяют наличие или отсутствие извитости сосудов. Исходным материалом послужил набор данных из 658 снимков коронарной ангиографии, полученных от 401 пациента. Для расширения объема выборки использовали снимки в двух проекциях Spider (в виде снимков под случайным углом, образующим «паутину») и 45° . Из-за ограниченного количества данных использовали технологию аугментации изображений (масштабирование, сдвиг и изменение яркости изображений). В результате под извитостью авторы понимали наличие трех или более последовательных изгибов с углом $\geq 45^\circ$ в любом участке коронарной артерии. Для сегментации изображений использовали сверточную нейронную сеть Xception с применением ранней остановки (early stopping), чтобы избежать переобучения алгоритма распознавания изображения. Для оптимизации задачи обучения алгоритма применили так называемое трансферное обучение (transfer learning), суть которого сводилась к следующему: в предобученной на ImageNet нейросетевой модели заменили последний полносвязный слой на адаптированный для задачи бинарной классификации. Такой подход позволил сохранить универсальные признаки из ImageNet и адаптировать их к специфике медицинских изображений. Для оценки качества предложенной модели были рассчитаны стандартные параметры: точность (0,87), чувствительность (0,87), специфичность (0,88). Основные ограничения предложенного метода связаны с качеством и разрешением изображений, недостаточным разнообразием снимков с различными типами извитости сосудов.

В том же году была разработана автоматическая методика классификации внутренней сонной артерии в зависимости от величины угла изгиба [14]. Для обучения алгоритмов использовали 379 КТ-ангиографических изображений. Для увеличения объема выборки в анализ включали как левую, так и правую внутреннюю сонную артерию каждого пациента. Как и в рассмотренных ранее исследованиях сегментацию выполняли вручную с помощью 3D Slicer с применением трех меток: аорта, левая общая сонная артерия (ОСА) + внутренняя сонная артерия (ВСА), правая ОСА + ВСА. Для автоматизации процесса сегментации артерий была обучена нейросеть с архитектурой nnU-Net, а затем применена гибридная сегментация, подразумевающая использование

Таблица. Характеристика исследований, включенных в систематический обзор

Авторы, год исследования, ссылка	Тип анализируемых изображений	Методы предобработки изображений	Методы обработки изображений	Метод машинного обучения	Характеристики выборки	Метод оценки извитости сосуда	Метрики качества моделей
Nannini G. et al., 2024 [11]	КТ-ангиография	Пороговая фильтрация (threshold) с ручным подбором значения отсечения	Сегментация сосудов вручную (3D Slicer), выделение центральных линий	CNN, U-Net	281 пациент	≥ 3 изгиба $> 45^\circ$, коэффициент расстояния	Мера Дайса: 0,895
Canals P. et al., 2023 [12]	КТ-ангиография	Пространственное выравнивание, нормализация интенсивности цвета	Сегментация сосудов вручную (3D Slicer), анатомическая разметка, центральные линии, расчет морфологических и геометрических признаков	nnU-Net, gU-Net	566 пациентов с инсультом	Диаметр и длина сосудов, углы отклонения	Нет
Cobo M. et al., 2023 [13]	Коронарная ангиография	Кадрирование	Нет	Сверточная нейронная сеть (Xception)	401 пациент, 658 изображений	≥ 3 изгиба с углом $\geq 45^\circ$	Точность: 0,87, чувствительность 0,87, специфичность 0,88
Nageler G. et al., 2023 [14]	КТ-ангиография	Нет	Сегментация	nnU-Net, 3D CNN	379 прошедших EVT острого окклюзивного инсульта	< 90 острые, > 90 тупые	AUC: 0,92
Gao H. et al., 2022 [15]	3DRA ангиография	Сегментация с помощью пороговой фильтрации, сглаживание, удаление несвязных ветвей, удаление аневризмы	Расчет геометрических признаков	Логистическая регрессия, ENT, SVM, XGBoost, Random Forest	226 пациентов, прошедших DSA исследование	Кривизна, торсия, коэффициент расстояния	Лучший AUC — 0,762 (SVM)
Witherford M. et al., 2022 [16]	КТ-ангиография	Нет	Создание 3D-модели сосудов	—	234 пациента с аневризмой аорты	Коэффициент расстояния	—

автоматического предсказания с ручной верификацией и коррекцией.

Для измерения углов изгиба ВСА использовали инструмент angle в 3D Slicer, позволяющий более точно учитывать индивидуальное пространственное расположение сосудов. Углы классифицировали как острые ($\leq 90^\circ$) или тупые ($> 90^\circ$) в зависимости от их влияния на длительность эндоваскулярного вмешательства (углы $\leq 90^\circ$ показали ассоциацию с более длительным временем эндоваскулярного вмешательства).

На этапе предобработки изображений для обучения модели выполнялись: обрезка объема по сегментации, разделение на левую и правую ВСА, унификация воксельного размера (0,5 мм), дополнение объема до $400 \times 400 \times 605$ вокселей и рескейлинг (процедура, добавляющая пикселей и выполняющая сглаживание) до $128 \times 128 \times 196$. Входом для сети служила сегментация ОСА + ВСА, выходом — бинарный класс (угол $> 90^\circ$ или угол $\leq 90^\circ$). По результатам тестирования построенная авторами модель показала меру оценки классификатора AUC (площадь под ROC-кривой), равную 0,92. Основные ограничения исследования — моноцентрический дизайн, отсутствие валидации на внешних данных, плоскостное измерение углов на 3D-сегментациях и потеря информации при дихотомизации углов. Кроме того, некоторые сегменты ВСА невозможно было оценить из-за недостаточного контрастирования, что могло привести к смещению результатов.

В другом исследовании (2022) был проведен сравнительный анализ применимости нескольких

алгоритмов машинного обучения для оценки извитости внутренней сонной артерии [15]. В него были включены 3DRA-ангиографии 62 пациентов. На этапе предобработки выполняли сегментацию, сглаживание и удаление несвязанных ветвей сосудов с помощью Mimics и Geomagic Studio, после чего с использованием библиотеки VMTK автоматически устранялась аневризма для получения модели материнской артерии. Центральные линии рассчитывали в Aneufuse, а для оценки извитости использовали такие признаки, как: кривизна, торсия и коэффициент расстояния, рассчитанный как отношение прямого расстояния между начальной и конечной точками сегмента к длине центра линии. Вычисляли средние, максимальные и диапазонные значения кривизны и торсии. В итоге, на основе 75 клинично-анатомических и морфологических переменных была построена модель машинного обучения для предсказания развития внутрисстенного стеноза сосуда. Модель обучалась с использованием логистической регрессии и четырех алгоритмов машинного обучения: нейросети Elastic Net, машины опорных векторов, экстремального градиентного бустинга и случайного леса. При тестовой валидации лучшие параметры меры AUC-ROC были у алгоритма машины опорных векторов (SVM): 0,891 (на тестовом наборе) и 0,762 (на валидационном наборе). Среди параметров извитости наибольшее влияние на прогноз имели коэффициент длины и максимальная кривизна. Ключевые недостатки исследования — ограниченный объем выборки (62 пациента) и его ретроспективный

одноцентровый дизайн — снижают обобщаемость полученных данных. Анализ извитости проводили на глобальном уровне, без учета локальных особенностей сосуда, что могло повлиять на точность оценки связи с исходами лечения.

В 2022 г. был также проведен анализ предоперационной анатомии и интраоперационных деформаций артерий у пациентов с аневризмами аорты [16]. У 234 пациентов выполнили мультипланарную реконструкцию с последующим построением трехмерной модели сосудов. Создание моделей осуществляли с помощью проприетарного программного обеспечения CYDAR на основе предоперационной КТ, где отмечали ветвления основных артерий (чревный ствол, верхняя брыжеечная, почечные и подвздошные). Эти модели применяли для создания интерактивных карт в ходе операций, что позволяло в режиме реального времени корректировать позиции анатомических маркеров в трех плоскостях. Для оценки извитости сосудов были рассчитаны коэффициенты извитости как отношение длины прямого расстояния к евклидову расстоянию по ключевым сегментам: висцеральному отделу (от чревного ствола до нижней почечной артерии), общим подвздошным артериям и всему подвздошному сегменту. При проведении исследования авторы придерживались стандартов общества сосудистых хирургов для унификации измерений.

Для обобщения результатов анализа отобранных публикаций была построена таблица по основным характеристикам применяемых методов и алгоритмов по оценке извитости артерий.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный систематический обзор позволил выделить шесть опубликованных исследований, отвечающих на исследовательский вопрос «Как автоматически на основе медицинских изображений определить наличие и степень извитости артерий?». Все исследования являются новейшими, и были опубликованы в период с 2022 по 2024 г. Авторы трех работ из шести рассматривали извитость внутренней сонной артерии и супрааортальных сосудов, в одной работе — аорты, в двух оценивали извитость коронарных артерий. В пяти из шести исследований в качестве основного алгоритма машинного обучения использовали нейронные сети, в 50% публикаций в качестве инструмента для предобработки использовали свободно распространяемое программное обеспечение для анализа медицинских (в первую очередь рентгенологических) изображений 3D Slicer. Во всех работах на предварительном этапе анализа изображений сосудов проводили их скелетирование, что особенно важно при распознавании и отделении магистральных сосудов от ветвей мелких сосудов, причем в трех работах из шести для этих целей использовали библиотеку с открытым кодом VMTK. Верификацию в трех из шести исследований проводили при сравнении результатов с мнениями экспертов.

Что касается ответа на сам исследовательский вопрос, только три работы рассматривали для количественного измерения извитости сосудов конкретное число в виде коэффициента расстояния, при этом в одной работе дополнительно рассматривали коэффициент кривизны (через вторую производную аппроксимированной функции, описывающей сосуд) и тorsiю (скрученность). В трех других работах извитость сосудов оценивали

на качественном уровне. Любая количественная оценка позволяет оценить степень извитости сосудов, но значение имеет также и автоматическая оценка самого наличия извитости как факта отклонения от нормы. Так, было показано, что наличие извитости коронарных артерий ассоциировано с ранней манифестацией артериальной гипертензии [17]. Кроме того, одним из важных значений автоматической оценки наличия извитости сосудов является планирование, мониторинг и оценка последствий хирургического вмешательства по поводу стентирования. Например, в 2021 г. на основе агрегации данных шести работ исследовали влияние факта наличия извитости сосудов на клинические последствия после установки стента, и были сделаны выводы о том, что имплантация стента в коронарные артерии с наличием извитости связана с увеличением частоты их тромбоза [18]. В работе еще одних авторов (2021) приводятся результаты исследования, доказывающие, что наличие коронарной извитости ассоциировано гипертонией, гиперлипидемией и диастолической дисфункцией левого желудочка сердца (примечательно, что факт извитости в этой работе определяли как наличие ≥ 3 изгибов под углом более 45°) [19]. В то же время количественное измерение степени извитости позволяет оценить ее связь с изменениями коронарного потока, что может быть причиной снижения перфузионного давления и как следствие привести к ишемии миокарда [20]. Примечательно, что проводилось сравнение качественного и количественного подходов к оценке извитости с точки зрения их влияния на развитие ишемической болезни сердца (ИБС) [21]. На качественном уровне авторы определяли извитость за счет измерения углов, и ими было показано, что в группе пациентов с необструктивной ИБС чаще встречались пациенты с наличием извитости коронарных артерий. Количественное измерение извитости авторы определяли через индекс извитости, на основании которого было показано, что наибольший индекс извитости коронарных артерий был у пациентов с ишемией боковой стенки, кровоснабжаемой левой огибающей артерией. Был сделан вывод, что для выявления предикторов развития ишемической болезни сердца важна как качественная, так и количественная оценка извитости коронарных сосудов. В исследовании 2023 г. показано, что извитость цереброваскулярных артерий также влияет на образование бляшек (в луковиче сонной артерии) [21]. Кроме того, есть данные (2024), что фактором риска расслоения шейно-мозговой артерии, являющейся причиной ишемического инсульта в молодом возрасте, служит как раз их извитость [22], что еще раз подчеркивает необходимость автоматической оценки извитости артерий с использованием инструментов ИИ.

Применение моделей количественной оценки извитости артерий в клинической практике заключается прежде всего в возможности ее бесшовной интеграции в клинические шкалы стратификации риска осложнений при хирургических сосудистых вмешательствах, а также внедрение в виде отдельных модулей и системы поддержки принятия врачебных решений. Например, в шкалах SYNTAX Score и SYNTAX Score II учитывается извитость артерий, и, как показали работы отечественных авторов, их значения достоверно связаны с клиническими исходами у пациентов с тяжелым поражением коронарного русла после чрескожных коронарных вмешательств. В 2019 г. продемонстрировано, что более высокая анатомическая сложность коронарного русла, отражаемая значениями SYNTAX Score, ассоциирована

с худшим прогнозом в течение четырех лет наблюдения после ЧКВ [23]. По некоторым данным, у пациентов с высоким SYNTAX Score выбор методики реваскуляризации (ЧКВ или АКШ) оказывает существенное влияние на клинические исходы [24]. Но недостаток данных шкал в том, что оценка извитости остается субъективной. Учитывая, что извитость коронарных артерий напрямую влияет на геометрию сосудистого русла, сложность вмешательства, риск неполной реваскуляризации и тромбоза стента, автоматическую количественную оценку извитости с использованием методов искусственного интеллекта можно рассматривать как потенциальный дополнительный параметр, уточняющий анатомическую сложность поражения. Это открывает возможность для более объективной предоперационной стратификации пациентов, оптимизации выбора тактики реваскуляризации и, как следствие, снижения частоты ишемических и тромботических осложнений.

Литература

- Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, Gao BL, Malek AM. Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis. *Stroke*. 2010; 41 (7): 1423–30. PMID: 20508183.
- Tawakul A, Alluqmani MM, Badawi AS, Alawfi AK, Alharbi EK, Aljohani SA, et al. Risk Factors for Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review of Observational Studies. *Neurocrit Care*. 2024; 41 (3): 1081–99. PMID: 39048760.
- Callewaert BL, Willaert A, Kerstjens-Frederikse WS, De Backer J, Devriendt K, Albrecht B, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat*. 2008; 29 (1): 150–8. PMID: 17935213.
- Kim JH, Yang H, Son NH, Jang CK, Lee JW, Cho KC. Discrepancy in vessel tortuosity measurements of anterior circulation cerebral artery between digital subtraction angiography and magnetic resonance angiography. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2025; 27 (3): 212–8. PMID: 40147427
- Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun D, Herrington S, Wright FL. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clin Ther*. 2023; 45 (11): 1087–91. DOI: PMID: 37914585.
- Kheiri B, Simpson TF, Osman M, German DM, Fuss CS, Ferencik M, et al. Computed tomography vs invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2022; 15 (12): 2147–9. PMID: 36481083.
- Kahe F, Sharfaei S, Pitliya A, Jafarizade M, Seifirad S, Habibi S, et al. Coronary artery tortuosity: a narrative review. *Coron Artery Dis*. 2020; 31 (2): 187–92. PMID: 31211725.
- Zebic MP, Arambasic J, Mlinarevic D, Saric S, Labor M, Bosnjak I, et al. Coronary Tortuosity Index vs. Angle Measurement Method for the Quantification of the Tortuosity of Coronary Arteries in Non-Obstructive Coronary Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 14 (1): 35. PMID: 38201343.
- Obuchowicz R, Lasek J, Wodziński M, Piórkowski A, Strzelecki M, Nurzynska K. Artificial Intelligence-Empowered Radiology-Current Status and Critical Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025; 15 (3): 282. PMID: 39941212.
- Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *Br J Radiol*. 2012; 85 (1013): 495–510. PMID: 22253353.
- Nannini G, Saitta S, Baggiano A, Maragna R, Mushtaq S, Pontone G, Redaelli A. A fully automated deep learning approach for coronary artery segmentation and comprehensive characterization. *APL Bioeng*. 2024; 8 (1): 016103. PMID: 38269204.
- Canals P, Balocco S, Díaz O, Li J, García-Tornel A, Tomasello A, et al. A fully automatic method for vascular tortuosity feature extraction in the supra-aortic region: unraveling possibilities in stroke treatment planning. *Comput Med Imaging Graph*. 2023; 104: 102170. PMID: 36634467.
- Cobo M, Pérez-Rojas F, Gutiérrez-Rodríguez C, Heredia I, Maragaño-Lizama P, Yung-Manriquez F, et al. Novel deep learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 11137. PMID: 37429940.
- Nageler G, Gergel I, Fangerau M, Breckwoldt M, Seker F, Bendzus M, et al. Deep Learning-based Assessment of Internal Carotid Artery Anatomy to Predict Difficult Intracranial Access in Endovascular Recanalization of Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol*. 2023; 33 (3): 783–92. PMID: 36928398.
- Gao H, You W, Wei D, Lv J, Sun W, Li Y. Tortuosity of parent artery predicts in-stent stenosis after pipeline flow-diverter stenting for internal carotid artery aneurysms. *Front Neurol*. 2022; 13: 1034402. PMID: 36313497;
- Witthford M, Borghese O, Mastracci TM, Maurel B. An observational assessment of aortic deformation during infrarenal and complex endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2022; 76 (3): 645–55.e3. PMID: 35367562.
- Еникеева А. Р., Бузаев И. В., Бадькова Е. А., Лакман И. А., Исхакова Ю. О., Бикмеев А. Т. и др. Факторы риска извитости коронарных артерий: оригинальное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30 (6): 18–24. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6045.
- Konigstein M, Ben-Yehuda O, Redfors B, Zhang Z, Kandzari DE, Hermiller JB, et al. Impact of Coronary Artery Tortuosity on Outcomes Following Stenting: A Pooled Analysis From 6 Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14 (9): 1009–18. PMID: 33640388.
- Elamragy A, Yakoub S, AbdelGhany M, Ammar W. Coronary tortuosity relation with carotid intima-media thickness, coronary artery disease risk factors, and diastolic dysfunction: is it a marker of early atherosclerosis? *The Egyptian Heart Journal*. 2021; 73: 1–9. PMID: 33788058.
- Kahe F, Sharfaei S, Pitliya A, Jafarizade M, Seifirad S, Habibi S, et al. Coronary artery tortuosity: a narrative review. *Coronary artery disease*. 2020; 31 (2): 187–92. PMID: 31211725.
- Ren L, Xu R, Zhao C, Li W, Wang S, Cao C, et al. Tortuosity and Proximal-Specific Hemodynamics Associated with Plaque Location in the Carotid Bulb Stenosis. *J Vasc Res*. 2023; 60 (3): 160–71. PMID: 37499638.
- Salih M, Taussky P, Ogilvy CS. Association between cervicocerebral artery dissection and tortuosity — a review on quantitative and qualitative assessment. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024; 166 (1): 285. DOI: 10.1007/s00701-024-06171-2. PMID: 38977512.
- Григорьев В. С., Петросян К. В., Абросимов А. В., Алякян Б. Г., Голухова Е. Э., Бузиашвили Ю. И., и др. Роль шкал SYNTAX Score и SYNTAX Score II в стратификации пациентов с тяжелым поражением коронарного русла в течение четырех лет наблюдения после выполнения ЧКВ. *Бюллетень НЦССХ*

Выводы

Проведенный систематический обзор позволил обобщить возможности автоматической оценки извитости коронарных, цереброваскулярных артерий, аорты и ее ветвей. Извитость артерий влияет на тактику принятия решений при анализе изображений при проведении коронароангиографии, в частности, на возможность стентирования коронарных артерий либо шунтирования. В связи с этим автоматическая оценка извитости на качественном уровне важна для скорости принятия решений на операционном столе или в предоперационной. Автоматическая оценка количественной меры степени извитости коронарных артерий также важна, так как может быть использована в качестве предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и церебро-васкулярных заболеваний.

им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2019; 20 (S11): 144.

24. Горбачев И. А., Голухова Е. З., Мерзляков В. Ю., Петросян К. В., Лукашкин М. А., Саломов М. А. Выбор методики

реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий с высоким значением SYNTAX Score. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2022; 23 (S3): 34.

References

- Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, Gao BL, Malek AM. Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis. *Stroke*. 2010; 41 (7): 1423–30. PMID: 20508183.
- Tawakul A, Alluqmani MM, Badawi AS, Alawfi AK, Alharbi EK, Aljohani SA, et al. Risk Factors for Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review of Observational Studies. *Neurocrit Care*. 2024; 41 (3): 1081–99. PMID: 39048760.
- Callewaert BL, Willaert A, Kerstjens-Frederikse WS, De Backer J, Devriendt K, Albrecht B, et al. Arterial tortuosity syndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families. *Hum Mutat*. 2008; 29 (1): 150–8. PMID: 17935213.
- Kim JH, Yang H, Son NH, Jang CK, Lee JW, Cho KC. Discrepancy in vessel tortuosity measurements of anterior circulation cerebral artery between digital subtraction angiography and magnetic resonance angiography. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2025; 27 (3): 212–8. PMID: 40147427
- Nedkoff L, Briffa T, Zemedikun D, Herrington S, Wright FL. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clin Ther*. 2023; 45 (11): 1087–91. DOI: PMID: 37914585.
- Kheiri B, Simpson TF, Osman M, German DM, Fuss CS, Ferencik M, et al. Computed tomography vs invasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2022; 15 (12): 2147–9. PMID: 36481083.
- Kahe F, Sharfaei S, Pitliya A, Jafarizade M, Seifirad S, Habibi S, et al. Coronary artery tortuosity: a narrative review. *Coron Artery Dis*. 2020; 31 (2): 187–92. PMID: 31211725.
- Zebic MP, Arambasic J, Mlinarevic D, Saric S, Labor M, Bosnjak I, et al. Coronary Tortuosity Index vs. Angle Measurement Method for the Quantification of the Tortuosity of Coronary Arteries in Non-Obstructive Coronary Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 14 (1): 35. PMID: 38201343.
- Obuchowicz R, Lasek J, Wodziński M, Piórkowski A, Strzelecki M, Nurzynska K. Artificial Intelligence-Empowered Radiology-Current Status and Critical Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025; 15 (3): 282. PMID: 39941212.
- Sun Z, Choo GH, Ng KH. Coronary CT angiography: current status and continuing challenges. *Br J Radiol*. 2012; 85 (1013): 495-510. PMID: 22253353.
- Nannini G, Saitta S, Baggiano A, Maragna R, Mushtaq S, Pontone G, Redaelli A. A fully automated deep learning approach for coronary artery segmentation and comprehensive characterization. *APL Bioeng*. 2024; 8 (1): 016103. PMID: 38269204.
- Canals P, Balocco S, Díaz O, Li J, García-Tornel A, Tomasello A, et al. A fully automatic method for vascular tortuosity feature extraction in the supra-aortic region: unraveling possibilities in stroke treatment planning. *Comput Med Imaging Graph*. 2023; 104: 102170. PMID: 36634467.
- Cobo M, Pérez-Rojas F, Gutiérrez-Rodríguez C, Heredia I, Maragaño-Lizama P, Yung-Manriquez F, et al. Novel deep learning method for coronary artery tortuosity detection through coronary angiography. *Sci Rep*. 2023; 13 (1): 11137. PMID: 37429940.
- Nageler G, Gergel I, Fangerau M, Breckwoldt M, Seker F, Bendszus M, et al. Deep Learning-based Assessment of Internal Carotid Artery Anatomy to Predict Difficult Intracranial Access in Endovascular Recanalization of Acute Ischemic Stroke. *Clin Neuroradiol*. 2023; 33 (3): 783–92. PMID: 36928398.
- Gao H, You W, Wei D, Lv J, Sun W, Li Y. Tortuosity of parent artery predicts in-stent stenosis after pipeline flow-diverter stenting for internal carotid artery aneurysms. *Front Neurol*. 2022; 13: 1034402. PMID: 36313497;
- Witherford M, Borghese O, Mastracci TM, Maurel B. An observational assessment of aortic deformation during infrarenal and complex endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2022; 76 (3): 645–55.e3. PMID: 35367562.
- Enikeeva AR, Buzaev IV, Badykova EA, Lakman IA, Iskhakova YuO, Bikmeev AT, i dr. Faktory riska izvitosti koronarnykh arterij: original'noe issledovanie. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2025; 30 (6): 18–24. DOI: 10.15829/1560-4071-2025-6045. Russian.
- Konigstein M, Ben-Yehuda O, Redfors B, Zhang Z, Kandzari DE, Hermiller JB, et al. Impact of Coronary Artery Tortuosity on Outcomes Following Stenting: A Pooled Analysis From 6 Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021; 14 (9): 1009-18. PMID: 33640388.
- Elamragy A, Yakoub S, AbdelGhany M, Ammar W. Coronary tortuosity relation with carotid intima-media thickness, coronary artery disease risk factors, and diastolic dysfunction: is it a marker of early atherosclerosis? *The Egyptian Heart Journal*. 2021; 73: 1–9. PMID: 33788058.
- Kahe F, Sharfaei S, Pitliya A, Jafarizade M, Seifirad S, Habibi S, et al. Coronary artery tortuosity: a narrative review. *Coronary artery disease*. 2020; 31 (2): 187–92. PMID: 31211725.
- Ren L, Xu R, Zhao C, Li W, Wang S, Cao C, et al. Tortuosity and Proximal-Specific Hemodynamics Associated with Plaque Location in the Carotid Bulb Stenosis. *J Vasc Res*. 2023; 60 (3): 160–71. PMID: 37499638.
- Salih M, Taussky P, Ogilvy CS. Association between cervicocerebral artery dissection and tortuosity — a review on quantitative and qualitative assessment. *Acta Neurochir (Wien)*. 2024; 166 (1): 285. DOI: 10.1007/s00701-024-06171-2. PMID: 38977512.
- Grigorev VS, Petrosyan KV, Abrosimov AV, Alekyan BG, Goluhova EZ, Buziashvili Yul, i dr. Rol'shkal SYNTAX Score i SYNTAX Score II v stratifikacii pacientov s tyazhelym porazheniem koronarnogo rusla v techenie chetyrekh let nablyudeniya posle vypolneniya CHKV. *Byulleten' NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolvaniya*. 2019; 20 (S11): 144. Russian.
- Gorbachev IA, Goluhova EZ, Merzlyakov VYu, Petrosyan KV, Lukashkin MA, Salomov MA. Vybory metodiki revaskulyarizacii miokarda u pacientov s mnogososudistym porazheniem koronarnykh arterij s vysokim znacheniem SYNTAX Score. *Byulleten' NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolvaniya*. 2022; 23 (S3): 34. Russian.

ЛИНГВОСЕМАНТИЧЕСКИЕ ДЕСКРИПТОРЫ БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗЕРКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ АМПУТАЦИИ

Е. А. Петраш¹✉, В. Б. Никишина¹, Н. Ю. Юнина-Пакулова¹, А. С. Минаев¹, Г. Г. Мелконян², К. А. Лыткина², А. С. Карпенко³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ Московский государственный институт международных отношений (университет) Министерства иностранных дел Российской Федерации, Москва, Россия

Изучение лингвосемантических дескрипторов фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией в процессе применения зеркальной визуальной обратной связи обусловлено необходимостью поиска критериев эффективности психологической коррекции фантомно-болевых ощущений. Целью исследования было изучить динамику лингвосемантических дескрипторов болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией с проявлениями фантомно-болевого синдрома как критерия оценки эффективности зеркальной визуальной обратной связи. Общий объем выборки составил 87 мужчин, перенесших травматическую ампутацию одной нижней конечности (возраст — 23–55 лет). Методы исследования: краткая шкала оценки психического статуса MMSE, авторская форма регистрации лингвосемантических дескрипторов фантомно-болевых ощущений, визуальная аналоговая шкала (ВАШ) для оценки интенсивности фантомно-болевых ощущений. Выявленная динамика лингвосемантических дескрипторов фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией конечностей с проявлениями фантомно-болевого синдрома в процессе терапии с использованием зеркальной визуальной обратной связи позволяет в качестве критериев эффективности рассматривать следующие: увеличение количества дескрипторов болевых ощущений, представляемых преимущественно в форме конкретных и вещественных существительных (позволяет снизить интенсивность выраженности фантомно-болевых ощущений, оцениваемой по десятибалльной шкале), а также увеличение количества дескрипторов, на лингвосемантическом уровне характеризующих неболевые неприятные ощущения.

Ключевые слова: проявления фантомно-болевого синдрома, дескрипторы фантомно-болевых ощущений, лингвосемантические дескрипторы, зеркальная визуальная обратная связь

Вклад авторов: равнозначный.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Пироговского университета (протокол заседания № 249 от 17 марта 2025 г.), проведено в соответствии с требованиями Основ законодательства «Об охране здоровья граждан»; 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: 29.01.2026 **Статья принята к печати:** 19.02.2026 **Опубликована онлайн:** 26.02.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.007

Авторские права: © 2026 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/>).

LINGUO-SEMANTIC DESCRIPTORS OF PAINFUL SENSATIONS AS A MIRROR THERAPY EFFECTIVENESS CRITERION IN TRAUMA-RELATED AMPUTATION

Petrash EA¹✉, Nikishina VB¹, Uynina-Pakulova NYu¹, Minaev AS¹, Melkonyan GG², Lytkina KA², Karpenko AS³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Hospital for War Veterans No. 3 of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russia

³ Moscow State Institute of International Relations (University) of the Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russia

Assessment of phantom pain linguosemantic descriptors in patients with traumatic amputation during the use of mirror visual feedback is conditioned by the need to find criteria for the psychological phantom pain adjustment effectiveness. The study aimed to assess the dynamic changes in linguosemantic pain descriptors in patients with traumatic amputation showing manifestations of phantom pain syndrome as a criterion for evaluating the effectiveness of mirror visual feedback. The total sample size was 87 males post traumatic amputation of one lower limb (age 23–55 years). The research methods were as follows: Mini Mental State Examination (MMSE), original form for registering linguosemantic descriptors of phantom painful sensations, Visual Analog Scale (VAS) for phantom pain. The detected dynamic changes in linguosemantic descriptors of phantom painful sensations in patients with traumatic amputation of the limb showing manifestations of phantom pain syndrome during treatment involving the use of mirror visual feedback makes it possible to consider the following as effectiveness criteria: an increase in the number of pain descriptors represented mainly by concrete and tangible nouns (makes it possible to reduce phantom pain severity rated using a 10-point scale), as well as the increase in the number of descriptors that characterize non-painful unpleasant sensations at the linguosemantic level.

Keywords: manifestations of phantom pain syndrome, descriptors of phantom pain, linguistic and semantic descriptors, mirror visual feedback

Author contribution: equivalent.

Compliance with ethical standards: the study approved by the Ethics Committee of the Pirogov University (protocol No. 249 dated 17 March 2025) was compliant with the requirements of the Fundamentals of Legislation "On the Protection of Citizens' Health"; all subjects submitted the informed consent for assessment.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina A. Petrash
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; petrash@mail.ru

Received: 29.01.2026 **Accepted:** 19.02.2026 **Published online:** 26.02.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.007

Copyright: © 2026 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/>).

Актуальность изучения лингвосемантических дескрипторов болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией с проявлениями фантомно-болевого синдрома в процессе применения зеркальной обратной связи обусловлена тем, что проявление фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией, с одной стороны, сочетано с проявлениями посттравматического стрессового расстройства, расстройств адаптации и другими, с другой стороны, их присутствие влияет, а иногда меняет мотивацию лечения данной группы пациентов. В отсроченной перспективе нарушает процессы социально-психологической адаптации и социализации в целом [1]. Согласно данным проведенных ранее исследований, значительная доля пациентов с ампутациями сообщают о выраженных проявлениях фантомно-болевых ощущений, что требует отдельного внимания как в процессе психологического сопровождения, так и в процессе восстановительного обучения и реабилитации таких пациентов [2].

Механизм феномена фантомно-болевых ощущений до настоящего времени является дискуссионным. Рассматривая механизмы возникновения фантомной боли, можно выделить четыре основные группы, сформированные в соответствии с уровнями перцептивной организации: периферические, спинальные, подкорковые и корковые механизмы образования фантомной боли [3] (рис. 1).

На периферическом уровне перцептивной организации механизм возникновения фантомно-болевых ощущений обусловлен образованием невром в области повреждения. Периферические механизмы способны влиять на процессы, происходящие в вышестоящих структурах, но не являются причиной возникновения фантомно-болевых ощущений [4]. На спинальном уровне перцептивной организации возникновение фантомно-болевых ощущений обусловлено изменением синаптической активности

нейронов и вовлечением ноцицептивных нейронов вследствие увеличения поля афферентной иннервации. Это приводит к формированию патологической алгической системы, продуцирующей болевые ощущения. Также значительно снижается активность тормозящих нейронов, что мешает оттормаживать афферентные импульсы, идущие в головной мозг [5, 6].

На подкорковом уровне перцептивной организации механизм образования фантомно-болевых ощущений в первую очередь связан со специфической работой таламических структур при ампутации какой-либо части тела [7–9]. Таламус может стать сенсibilизированным за счет увеличения количества Na^+ -каналов в таламических нейронах, что похоже на периферическую сенсibilизацию, в результате вновь может повышаться болевая чувствительность [9]. Кортиковый уровень представлен тремя механизмами возникновения фантомных болей. Первый механизм связан с функциональными изменениями, происходящими вследствие утраты какой-либо части тела в соматосенсорной и первичной моторной коре [10–15]. Второй механизм непосредственно связан с процессами, ассоциированными с функционалом схемы тела в рамках концепции «проприоцептивной памяти» [16–20]. Третий из центральных механизмов возникновения фантомной боли рассматривается в рамках интегративной модели, получившей название «нейроматрицы» [14, 21, 22].

Вне зависимости от механизмов возникновения фантомно-болевых ощущений, в процессе психологического сопровождения пациентов с травматической ампутацией конечностей, с проявлениями фантомно-болевого синдрома, особую роль играют субъективные переживания боли в ампутированной конечности. Кроме телесных (физических) ощущений, субъективное переживание боли сопровождается (характеризуется) психологическим восприятием физического дефекта, а также психотравмирующей

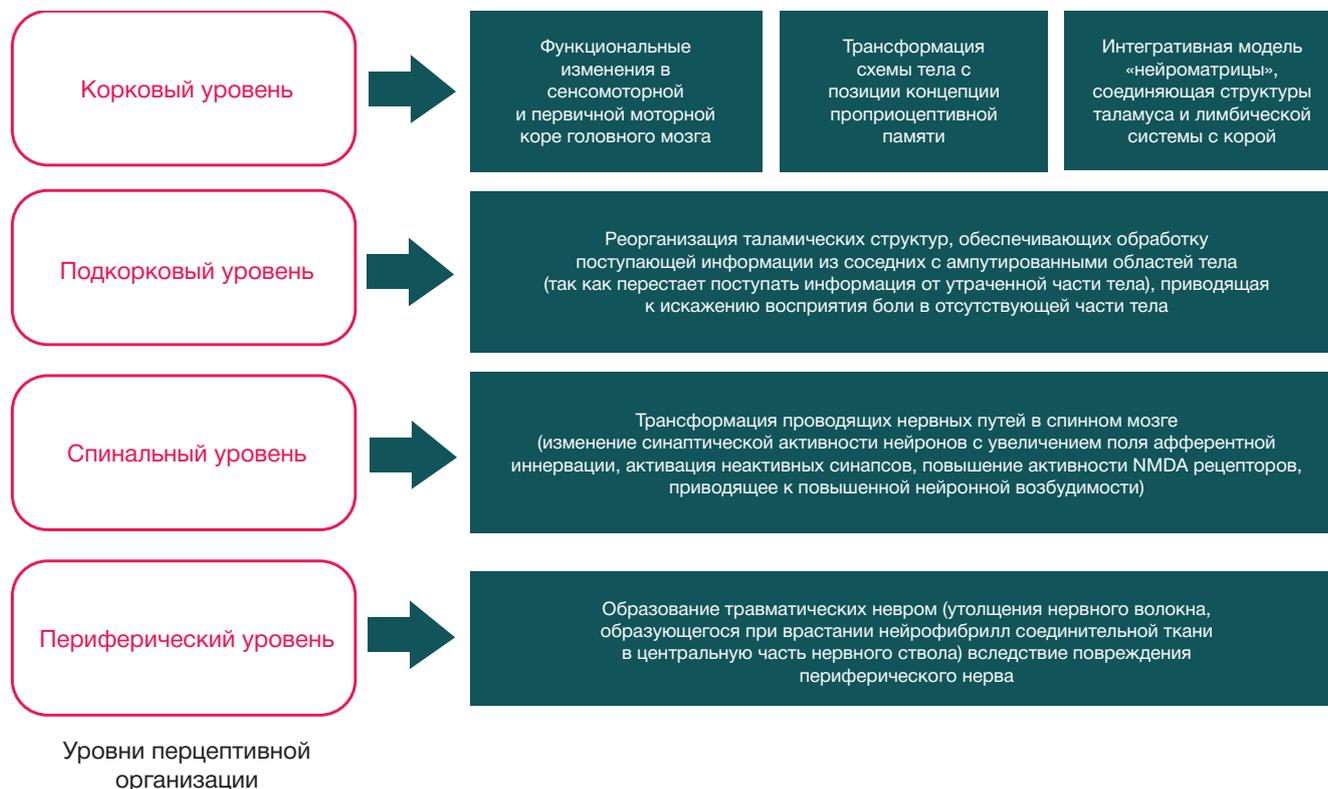


Рис. 1. Схема уровневой организации механизмов возникновения фантомной боли

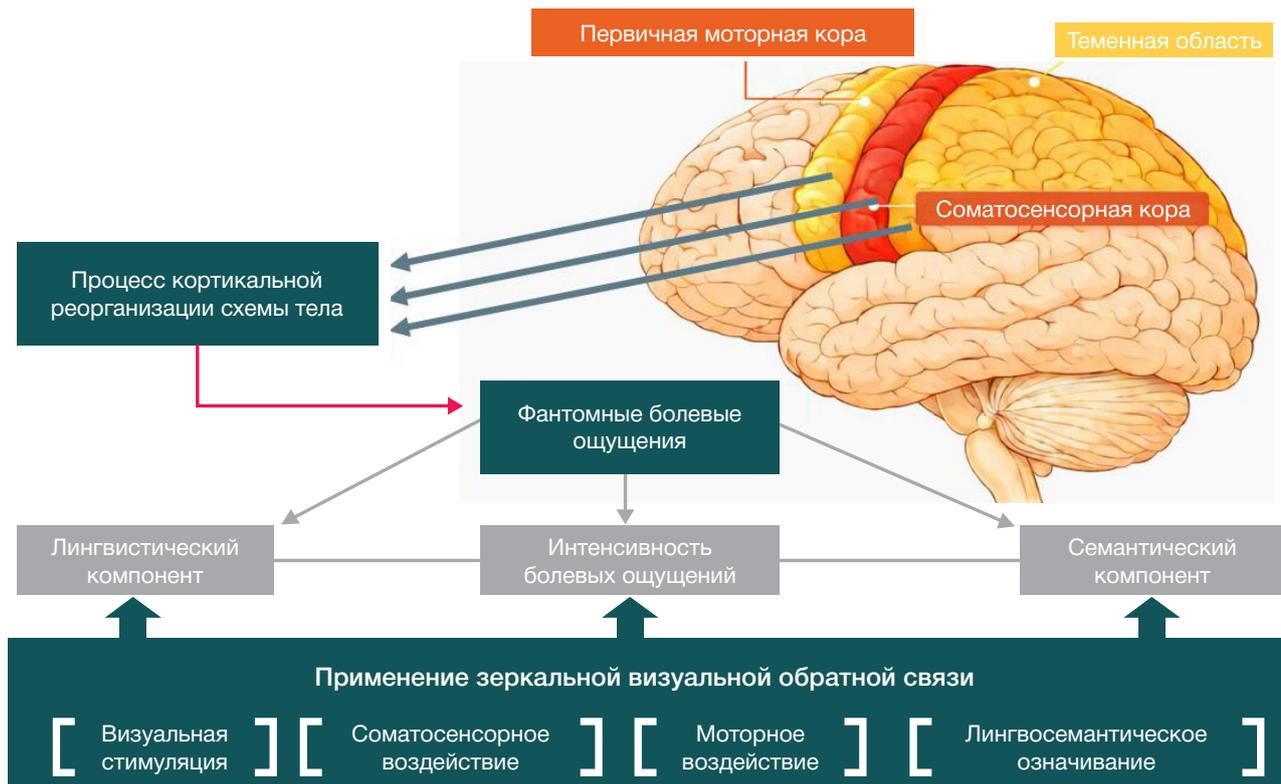


Рис. 2. Схема концептуальной модели динамики лингвосемантических дескрипторов болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией конечностей с проявлениями фантомно-болевого синдрома в процессе терапии с применением зеркальной визуальной обратной связи

ситуации ампутации конечности. В психологическом аспекте феномен субъективного переживания боли при утрате конечностей (фантомно-болевые ощущения) определяется как комплекс псевдосенсорных ощущений, возникающих после ампутации, и выражается в иллюзии присутствия утраченной части тела [23–26]. Субъективно фантомно-болевые ощущения вербально описывают через характеристики их локализации, характера (жгучие, выкручивающие, острые и др.), а также субъективной оценки интенсивности.

Таким образом, субъективное переживание фантомно-болевых ощущений у пациентов с ампутацией конечностей выступает одной из мишеней психокоррекционного воздействия при работе с данной группой пациентов.

В современной практике психокоррекции проявлений фантомно-болевого синдрома отмечается большое разнообразие методов, направленных на разные мишени и имеющих разный уровень доказательности [27–30]. В данной работе мы представим процедуру применения метода зеркальной визуальной обратной связи (зеркальной иллюзии) в процессе психокоррекции фантомно-болевых ощущений, а также критерии оценки эффективности ее применения.

Использование зеркальной визуальной обратной связи (или зеркальной иллюзии) впервые было предложено В. С. Рамачандраном [13]. В дальнейших исследованиях как зарубежных (Deconinck F.J.A., Smorenburg A.R.P., Benham A., Ledebt A., Feltham M.G., Savelsbergh G.J.P., 2015; Zhang JJQ, Fong KNK, Welage N, Liu KPY., 2018) [31, 32], так и отечественных (Мокиенко, О. А., Бобров, П. Д., Соловьева, А. А., Исаев, М. Р., Керечанин, Я. В., Ратникова, В. Ю. и др. 2025) [33] авторов достоверно установлено, что зеркальная визуальная обратная связь обеспечивает активацию системы зеркальных нейронов и двигательных структур головного мозга в ипсилатеральном

по отношению к активной руке полушарии, запуская активацию процессов нейропластичности [31, 32]. Данные нейрофизиологические механизмы были положены в основание зеркальной терапии [33]. Эффективность применения зеркальной визуальной обратной связи при коррекции проявлений фантомно-болевого синдрома доказана на уровне клинических (нейрофизиологических) проявлений [26, 31, 33]. Однако единой позиции относительно критериев эффективности применения данного метода в коррекции проявлений субъективного переживания боли у пациентов с ампутацией конечностей не выявлено.

Учитывая патофизиологические основания возникновения фантомно-болевых ощущений, можно отметить, что в процессе кортикальной реорганизации, фиксируемой в специфических корковых отделах головного мозга, в процессе терапии с использованием зеркальной визуальной обратной связи, происходит трансформация субъективного переживания фантомно-болевых ощущений, которая проявляется на уровне лингвистического и семантического компонентов (сенсорных лингвистических дескрипторов и метафорических конструкций — образов боли), а также субъективной оценки их интенсивности. Механизм работы зеркальной визуальной обратной связи в терапии фантомно-болевых ощущений основан на устранении конфликта зрительной и соматосенсорной афферентации (теория проприоцептивной памяти) и на блокировании процессов дезадаптивной кортикальной реорганизации в специфических корковых отделах (рис. 2).

Фантомно-болевые ощущения, возникающие у пациентов с травматической ампутацией конечностей, обозначают и маркируют с использованием вербальных (речевых) средств, изучаемых в лингвосемантических характеристиках — дескрипторах. Лингвосемантические дескрипторы обозначения фантомно-болевых ощущений

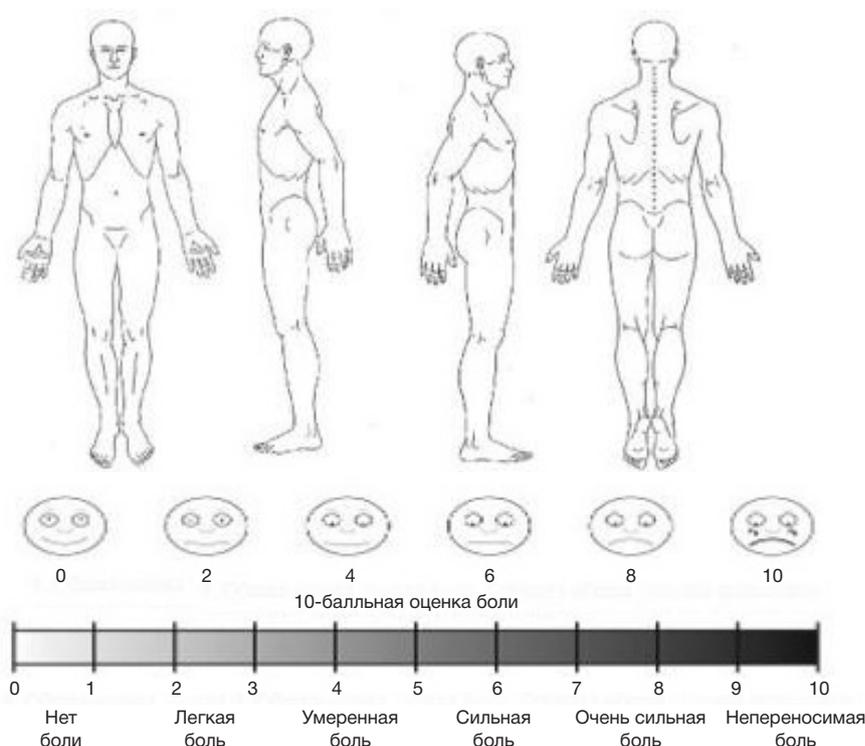


Рис. 3. Пример бланка на этапе психологической диагностики лингвосемантических дескрипторов болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией с проявлениями фантомно-болевого синдрома

представлены различными компонентами — сенсорные дескрипторы, метафорические конструкции, аффективно-оценочные маркеры и дискурсивные стратегии. Особенности использования лингвосемантических конструкций при описании фантомно-болевых ощущений могут включать в себя характеристики их выраженности. Коррекционный эффект применения зеркальной визуальной обратной связи при этом основан на влиянии на данные компоненты визуальной стимуляции, соматосенсорного воздействия, моторного воздействия и процессов лингвосемантического обозначения. Механизм применения зеркальной иллюзии основан на устранении конфликта зрительной и соматосенсорной афферентации (теория проприоцептивной памяти) и на блокировании процессов дезадаптивной кортикальной реорганизации в специфических корковых отделах.

Цель данного исследования — изучить динамику лингвосемантических дескрипторов болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией с проявлениями фантомно-болевого синдрома как критерий оценки эффективности зеркальной визуальной обратной связи.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие мужчины возрастом 23–55 лет, перенесшие травматическую ампутацию нижних конечностей и предъявлявшие жалобы на наличие фантомно-болевых ощущений. Объем выборки составил 87 человек, которые перенесли ампутацию одной нижней конечности (находящиеся на этапе реабилитации в профильном медицинском учреждении — с даты ампутации прошло от шести до 18 месяцев). Всем респондентам, находящимся на момент обследования в процессе реабилитации, проводили медикаментозную обезболивающую терапию, а также физиотерапевтическое лечение, назначенное лечащим врачом. Критерии включения в исследование: сохранный

когнитивный статус пациента, который оценивали с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini-Mental State Examination) — от 26 до 30 баллов в количественном выражении. Критерии исключения: постоперационный период (после ампутации конечностей); ранний восстановительный период (до 6 месяцев с даты ампутации); выраженный болевой синдром; другие медицинские противопоказания, устанавливаемые врачом-реабилитологом.

Этапы исследования

Для реализации первого (диагностического) этапа исследования была разработана единая форма регистрации проявлений фантомно-болевых ощущений. Форма содержит четыре раздела, заполняемых последовательно друг за другом, начиная с первого. Сначала пациент в ходе клинического интервью называл и записывал отдельные характеристики фантомно-болевых ощущений (дескрипторы фантомной боли) — без ограничения их количества — и отмечал их уровень выраженности от 1 до 10 баллов для каждого указанного дескриптора. Затем он формулировал и записывал в бланк целостный образ боли (в виде вербального описания), и так же отмечал его выраженность по шкале от 1 до 10. Далее ему было необходимо на проекциях тела черной ручкой отметить уровень ампутации нижней конечности, а затем синей ручкой заштриховать те области ампутированной конечности, в которых локализуется фантомная боль. Кроме того, на проекциях тела рядом с заштрихованными областями указывались стрелками области локализации дескрипторов фантомной боли, зафиксированные в первом разделе анкеты. На завершающем этапе заполнения бланка пациенту было необходимо на визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) оценить общий уровень фантомной боли и обвести цифру от 1 до 10 (рис. 3).

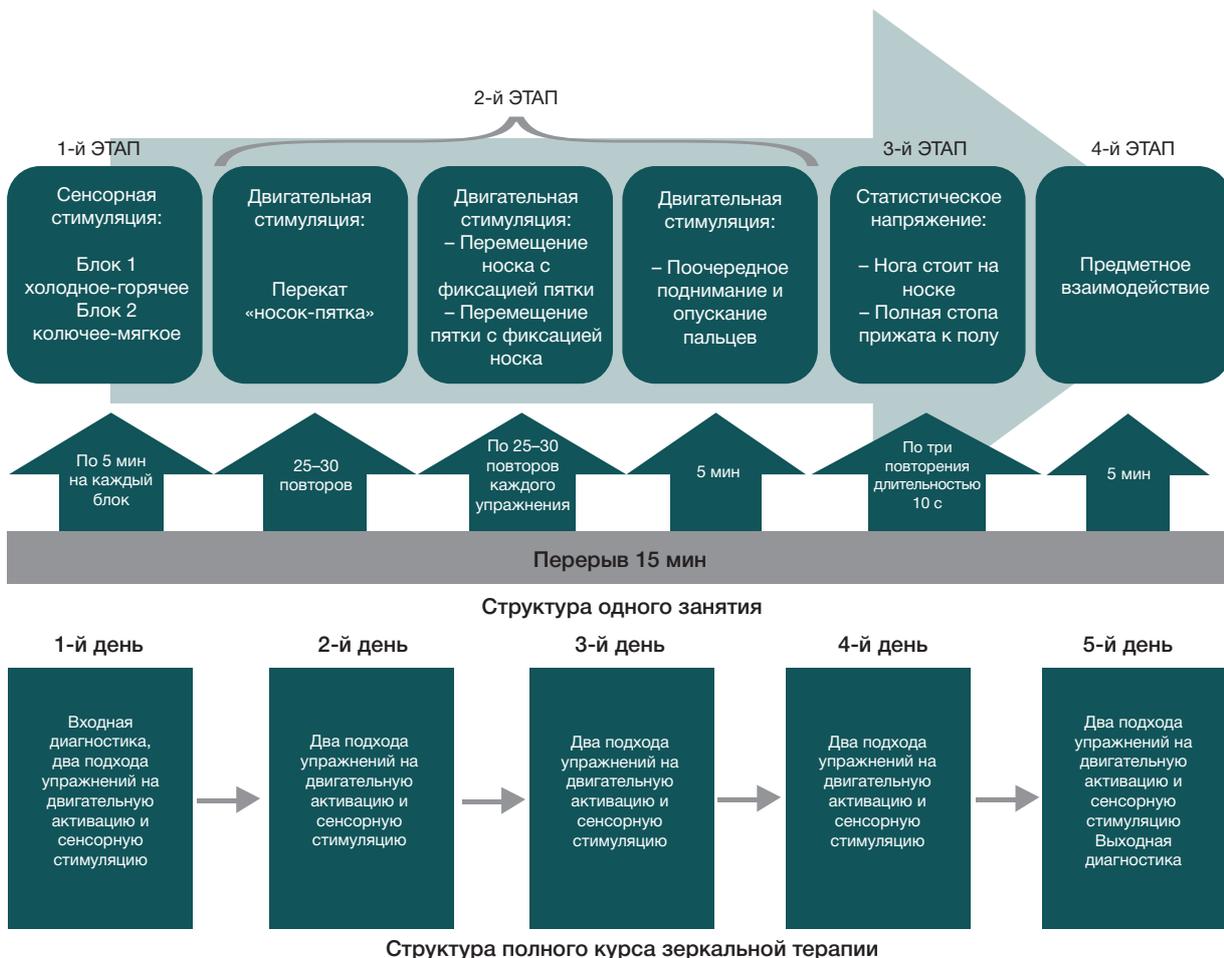


Рис. 4. Алгоритм проведения процедуры психологической коррекции с применением зеркала ФаБо для пациентов с травматической ампутацией нижних конечностей

На втором этапе исследования (этапе психологической коррекции) участвовали 40 пациентов, которые перед началом курса психологической коррекции с использованием зеркала ФаБо [34] были осмотрены врачом-реабилитологом и допущены до коррекционных занятий. Из 47 пациентов, не принимавших участие в этапе психологической коррекции с использованием зеркала ФаБо, 21 человек отказались от участия; 26 человек — не были допущены к прохождению зеркальной терапии врачом-реабилитологом по медицинским показаниям.

Алгоритм проведения занятий представлен на рис. 4.

Каждый пациент с ампутацией нижней конечности проходил пять ежедневных занятий в рамках применения зеркальной визуальной обратной связи с целью коррекции фантомно-болевого ощущения.

Количественную обработку полученных результатов осуществляли с использованием следующих методов: методов описательной статистики (среднее значение, среднее квадратичное отклонение, частотный анализ, мода, медиана, разброс) и сравнительной статистики (Т-критерий Уилкоксона, угловое преобразование Фишера, $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Соотношение показателей субъективной оценки интенсивности фантомно-болевого ощущения с показателями частотности выбора дескрипторов, с помощью которых описывались фантомно-болевого ощущения, позволило выявить высокую вариативность как по количеству

дескрипторов, так и по уровню их выраженности. Однако наиболее часто встречающиеся (центральные дескрипторы) представлены тремя вариантами — «жжение», «прострелы» и «покалывания» (рис. 5).

Частотное распределение сенсорных дескрипторов в группе ветеранов боевых действий с ампутацией нижней конечности распределено следующим образом: «жжение» (60%), «прострелы» (60%), «покалывание» (46%), «ноющая боль» (20%), «спазм» (16%), «пульсирующая боль» (6%), «холод» (4%), «тянущая боль» (12%), «чешется» (12%), «скручивания» (18%), «мурашки» (4%), «онемение» (8%), «сдавливание» (12%), «ломота» (6%), «ток» (10%), «режущая боль» (6%). При сопоставлении частоты лингвосемантических дескрипторов с интенсивностью их выраженности по 10-балльной шкале фиксируется рассогласование: при максимальной частоте встречаемости фантомно-болевого ощущения в виде жжения, прострелов, а также покалываний самыми интенсивными являются ощущения ломоты и ощущение, которое обозначено как «чешется».

Лингвосемантические дескрипторы фантомно-болевого ощущения дифференцированы нами на две группы — дескрипторы, в основе обозначения которых находятся существительные, и дескрипторы, в основе которых находятся прилагательные. В свою очередь, лингвосемантические дескрипторы, в основе которых лежат существительные, также делятся на две группы: дескрипторы, которые обозначаются конкретными и вещественными существительными; дескрипторы,



Рис. 5. Показатели соотношения частот выбора дескрипторов фантомно-болевых ощущений и субъективной оценки их интенсивности у пациентов

которые обозначаются отглагольными существительными. В долевого распределении лингвосемантические дескрипторы, представляемые прилагательными, описывающими качественные характеристики фантомно-болевого ощущений, составляют 25%. Доля конкретных и вещественных существительных, характеризующих индивидуальные значения, личностные смыслы и категориальные структуры сознания, в обозначении лингвосемантических дескрипторов составляет 31% от общего количества дескрипторов. Преобладающее большинство дескрипторов пациенты с травматической ампутацией нижних конечностей обозначают отглагольными формами существительных, обозначающих опредмечивание действия. Данная форма лингвосемантических дескрипторов, превращая динамический процесс в статичное понятие, закрепляет на уровне лингвосемантического означивания фантомно-болевого ощущения.

По своим качественным характеристикам дескрипторы были разделены на две группы по критерию их болезненного характера: болезненные ощущения закономерно являются преобладающими и составляют 75% от общего количества дескрипторов («жжение», «прострелы», «покалывание», «ноющая боль», «спазм», «пульсирующая боль», «тянущая боль», «скручивание», «сдавливание», «ломота», «ток», «режущая боль»). Неболезненные дескрипторы, характеризующие неприятные ощущения в фантомной конечности и не являющиеся болевыми, составляют 25% и включают такие обозначения, как «холод», «чешется», «мурашки», «онемение».

По критерию субъективной оценки локализации фантомно-болевого ощущения выделены следующие тенденции: в дистальной части ампутированной конечности — 34%, в дистальной части с переходом на центральную часть ампутированной конечности — 18%, вся ампутированная часть конечности — 22%, проксимальная часть ампутированной конечности с переходом на дистальную — 6%, вся ампутированная часть конечности с иррадиацией на сохранную часть культи — 8%, центральная часть ампутированной конечности — 4%, проксимальная часть ампутированной конечности с переходом на центральную ее часть — 6%, проксимальная часть ампутированной конечности — 2% (рис. 6).

По результатам субъективной оценки локализации фантомно-болевого ощущения в абсолютном большинстве случаев пациенты с ампутацией нижних конечностей указывают дистальную область ампутированной конечности, максимально удаленную от культи, — 88% случаев.

Помимо количественного проводили и качественный анализ. Пациентам необходимо было представить описание целостного образа фантомно-болевого ощущения и оценить его субъективную выраженность по 10-балльной шкале. Целостный образ боли смогли представить 88% пациентов с фантомно-болевыми ощущениями. По характеристикам образа фантомной боли было сформировано три группы. Первая группа образов характеризуется произвольной двигательной активностью различных частей ампутированной конечности (у 61% пациентов). Для описания образа фантомно-болевого ощущения используются такие речевые конструкции, как «поджимаются пальцы», «перекручиваются пальцы», «сгибаются пальцы», «заламывается стопа», «тянутся пальцы». Клинический пример — «пальцы на ноге переплетаются и один из них вонзается ногтем в другой и протыкает его насквозь». Вторая группа образов характеризуется изменением размера и целостности ампутированной части конечности; представлена у 20% пациентов с ампутацией нижних конечностей. В разговоре пациенты используют такие речевые конструкции, как «надувается нога», «оторвали кусок мяса», «ноготь вонзается в другой палец», «нога выросла и упирается в спинку кровати», «ногти отходят от пальцев». Клиническим примером может быть такое представление описания целостного образа фантомно-болевого ощущения, как «нога выросла и упирается в спинку кровати». Пациенты третьей группы представляют образы через описание воздействия внешнего раздражителя (43% пациентов). Для вербального описания целостного образа были использованы такие речевые конструкции, как «кто-то давит костью на кожу», «прожигают зажималкой пальцы», «нога находится в воде», «нога зажата в тиски», «ногу протыкают шилом», «на ногу падает какой-то предмет».

Процедура корреляционного анализа позволила выделить две стратегии лингвосемантического означивания фантомно-болевого ощущения у пациентов с

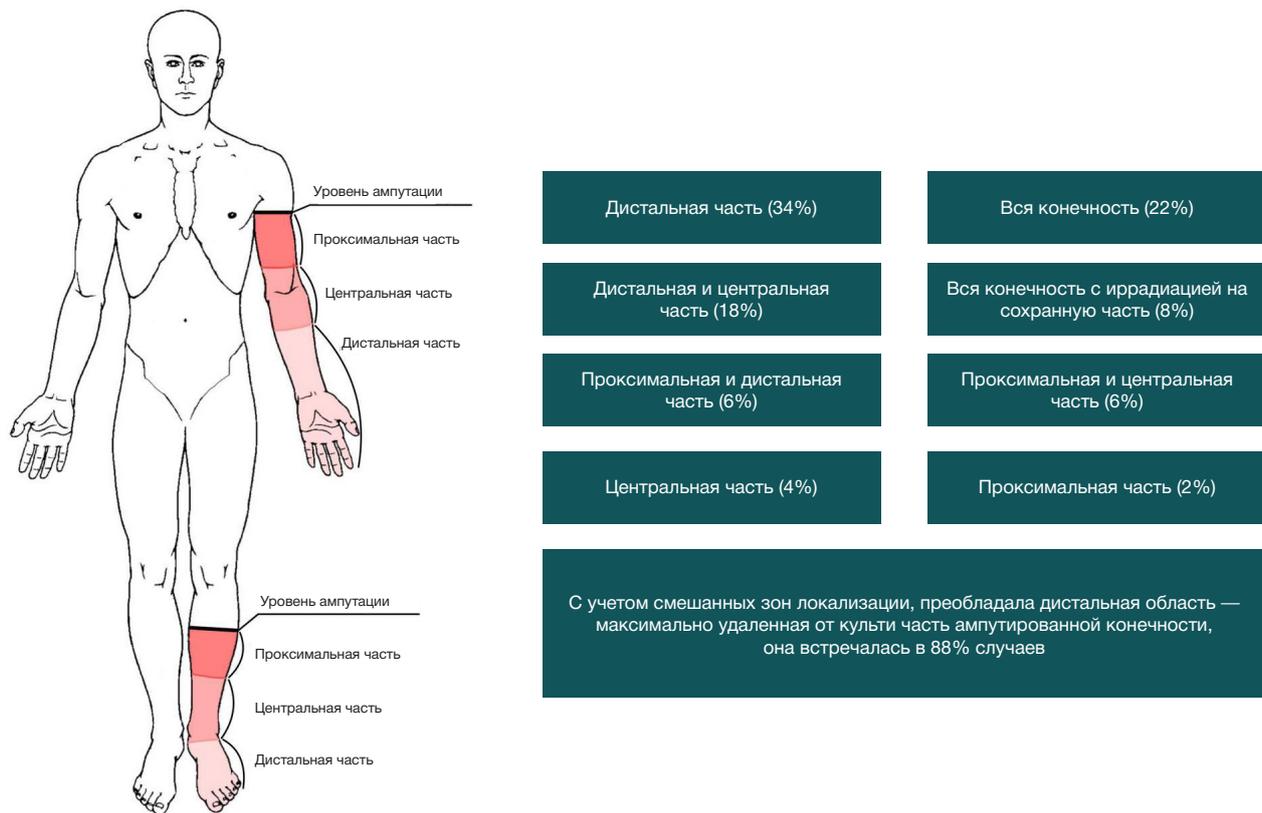


Рис. 6. Схема локализации фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией нижних конечностей

травматической ампутацией нижних конечностей. Первая стратегия определяется высокой дифференцированностью дескрипторов с низкой их интенсивностью в дифференциации, но с высокой суммарной интенсивностью. Данная стратегия подтверждается выявленными обратно пропорциональными статистически значимыми взаимосвязями между выраженностью отдельных лингвосемантических дескрипторов и общим количеством дескрипторов, описывающих проявления фантомно-болевых ощущений; а также значимыми прямо пропорциональными взаимосвязями ($r = 0,424$) между показателями субъективной оценки целостного образа фантомно-болевых ощущений с показателями оценки интенсивности болевых ощущений по данным ВАШ. В данную систему взаимосвязей включены дескрипторы, характеризующиеся либо максимальной частотой, либо максимальной интенсивностью. Так, общее количество дескрипторов связано с интенсивностью жжения ($r = -0,536$) и покалывания ($r = -0,429$), которые являются наиболее часто встречающимися среди дескрипторов; при высокой интенсивности количество дескрипторов взаимосвязано с интенсивностью ноющей ($r = -0,418$) и скручивающей ($r = -0,504$) боли. Полученные данные указывают на то, что чем более дифференцированным является лингвосемантическое означивание проявления фантомной боли, тем ниже интенсивность единичных проявлений, характеризующих болезненный характер фантомной боли.

Вторая стратегия лингвосемантического означивания фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией нижних конечностей проявляется в низкой дифференцированности дескрипторов при высокой их интенсивности — как суммарной, так и по отдельным дескрипторам. Данная стратегия подтверждается прямо пропорциональными статистически значимыми взаимосвязями, выявленными между показателями

общего количества дескрипторов с выраженностью низкочастотных лингвосемантических дескрипторов: мурашки ($r = 0,522$), онемение ($r = 0,427$), холод ($r = 0,416$), тянущая ($r = 0,402$) и сдавливающая ($r = 0,411$) боль; а также между показателями субъективной оценки интенсивности отдельных дескрипторов и показателями оценки интенсивности болевых ощущений по данным ВАШ. Таким образом, можно констатировать, что чем большее количество дифференцированных дескрипторов использует пациент для означивания проявлений фантомной боли, тем выше интенсивность неболезненных ощущений, представляемых ветеранами боевых действий с ампутацией нижних конечностей в лингвосемантических конструкциях, описывающих проявления фантомной боли.

На втором этапе исследования принимали участие 36 из 40 допущенных до коррекционных занятий с использованием зеркальной визуальной обратной связи пациентов с травматической ампутацией нижних конечностей; они прошли полный курс, состоящий из пяти занятий. После прохождения курса занятий была проведена повторная диагностика.

В результате оценки значимости различий по показателям количества дескрипторов и интенсивности их проявлений были выявлены статистически значимые различия как по частоте встречаемости дескрипторов, так и по выраженности субъективной оценки их интенсивности. Достоверно установлено, что частота дескрипторов «жжение» ($p = 0,021$), «прострелы» ($p = 0,018$) и «покалывания» ($p = 0,018$), которая преобладает до прохождения курса коррекционных занятий, значимо снизилась после прохождения курса из пяти занятий. Однако данные дескрипторы остались преобладающими. Также следует указать значимое возрастание частоты встречаемости лингвосемантических дескрипторов, означающих неболевые ощущения, — «холод» ($p = 0,024$),

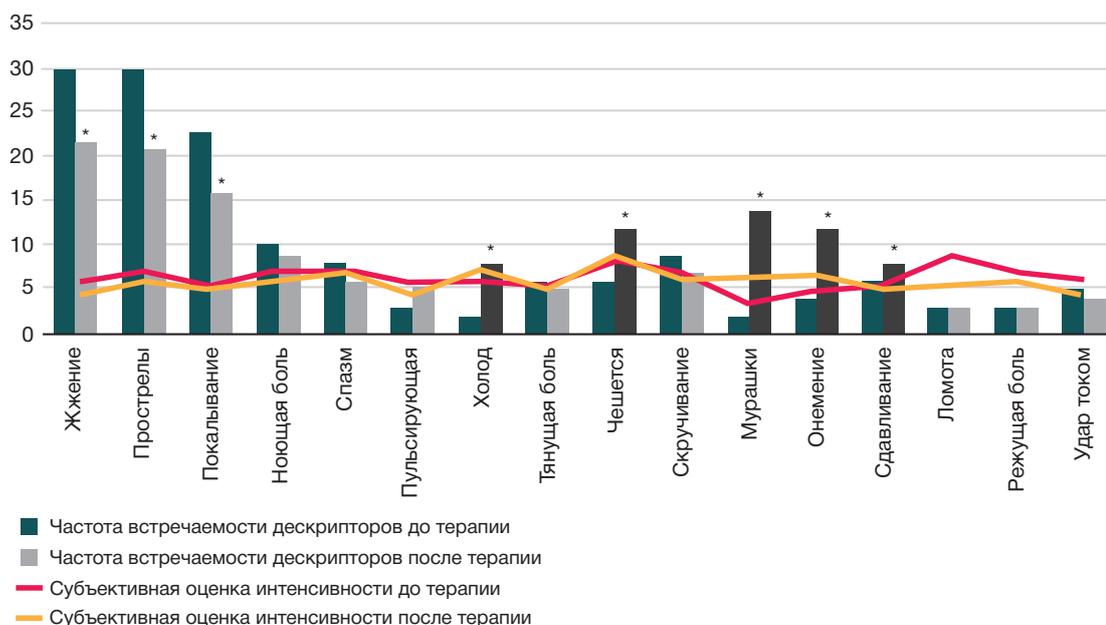


Рис. 7. Соотношение показателей частот и интенсивности проявлений дескрипторов фантомно-болевых ощущений у пациентов до и после проведения курса занятий с использованием зеркала ФаБо

«чешется» ($p = 0,031$), «мурашки» ($p = 0,019$), «онемение» ($p = 0,021$), а также «сдавливание» ($p = 0,022$) (рис. 7).

При оценке динамики соотношения лингвистических форм обозначения дескрипторов болевых ощущений, а также их семантического содержания после завершения курса коррекционных занятий с зеркальной визуальной обратной связью также выявлены значимые различия. Доля отглагольных существительных значимо снизилась с 44 до 35%, что указывает на «сдвиг» в направлении преобладания конкретных и вещественных существительных. Снизилась также доля дескрипторов, характеризующих болевые ощущения при возрастании доли дескрипторов, описывающих неприятные (не болевые) ощущения — с 75 до 68%. Система взаимосвязей количества дескрипторов болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией нижних конечностей с фантомно-болевыми ощущениями с интенсивностью болевых ощущений по значимым показателям осталась без изменений после прохождения курса коррекционных занятий (изменения коснулись лишь количественных значений статистически значимых коэффициентов корреляции).

Таким образом, на основании полученных результатов исследования было установлено, что в качестве лингвосемантических дескрипторов фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией нижних конечностей с проявлениями фантомно-болевого синдрома выступают преимущественно отглагольные существительные, характеризующие протяженность болевых ощущений во времени (означающие действие, процесс или результат действия) с выраженной интенсивностью и описывающих различные болевые ощущения.

Следует отметить, что четыре из 40 пациентов с травматической ампутацией нижней конечности с проявлениями фантомно-болевых ощущений после прохождения одного или двух занятий, отказывались от дальнейших процедур, сообщая об усилении фантомно-болевых ощущений. Пациенты жаловались на то, что во время и после процедур возрастала интенсивность фантомно-болевых ощущений, возникающих на фоне произвольных фантомных движений ампутированной части конечности, которые имитировали упражнения и

движения, производимые во время процедуры: «более отчетливо чувствую ампутированную часть, как она изгибается и выгибается, ноет и болит».

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Образ боли — целостная лингвосемантическая структура, результат интеграции различных сенсорных модальностей болевых ощущений. Образ фантомно-болевых ощущений, представленный в авторской интерпретации, наиболее близок к лингвосемантическим метафорическим конструкциям — переносным по смыслу выражениям, содержащим в себе причинно-целевые и аффективные трактовки. Такие конструкции часто отражают не только интенсивность самих фантомно-болевых ощущений, но и отношение пациента к ней [35]. Дифференцированность вербального описания фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией конечностей с использованием лингвосемантических дескрипторов согласуется с результатами исследований нейрофизиологических коррелятов при использовании зеркальной визуальной обратной связи — билатеральной активации первичных сенсомоторных областей коры больших полушарий головного мозга [33], что, в свою очередь, соответствует корковому уровню перцептивной организации механизмов возникновения фантомно-болевых ощущений. Субъективную оценку локализации фантомно-болевых ощущений преимущественно в дистальных отделах ампутированной конечности можно рассматривать как косвенное подтверждение периферического уровня перцептивной организации механизмов возникновения фантомно-болевых ощущений [4].

Образ фантомно-болевых ощущений представлен вариативностью лингвосемантических дескрипторов и его описание отражает содержание уникального опыта проживания и интерпретации различных фантомно-болевых ощущений. Интеграция различных видов чувствительности при вербальном описании образа боли (тактильной, мышечной, стереогностической) указывает на вовлеченность в данный процесс помимо первичной моторной и соматосенсорной коры ассоциативной коры

задних отделов головного мозга, обеспечивающих синтез и обработку полимодальной информации.

ВЫВОДЫ

Лингвосемантическое представление образов фантомно-болевых ощущений с присутствием произвольных движений различных частей ампутированной конечности и нарушения целостности этих частей, характеризуется качественными отличиями от представления образа фантомной боли, описываемого через воздействие внешнего раздражителя. Другие две группы лингвосемантического представления целостного образа боли (через внешнее воздействие или изменения размера и целостности ампутированных конечностей) отражают вербализированный процесс переживания дезадаптивной кортикальной реорганизации в первичной моторной и соматосенсорной коре, перестройку карт чувствительности, тогда как последняя группа на уровне

лингвосемантических характеристик целостный образ фантомно-болевых ощущений представляет через субъективный сенсорно-перцептивный опыт, позволяющий объяснить происхождение данных ощущений («как будто держу руки над костром», «как будто стою ногами в воде»). Выявленная динамика лингвосемантических дескрипторов фантомно-болевых ощущений у пациентов с травматической ампутацией конечностей с проявлениями фантомно-болевого синдрома в процессе терапии с использованием зеркальной визуальной обратной связи позволяет в качестве критериев эффективности рассматривать следующие: увеличение количества дескрипторов болевых ощущений, представляемых преимущественно в форме конкретных и вещественных существительных (позволяет снизить интенсивность выраженности фантомно-болевых ощущений, оцениваемую по десятибалльной шкале), а также увеличение количества дескрипторов, на лингвосемантическом уровне характеризующих не болевые неприятные ощущения.

Литература

- Morgan L., Aldington D. Comorbid chronic pain and post-traumatic stress disorder in UK veterans: a lot of theory but not enough evidence. *Br J Pain*, 2020.
- Resnik L, Ekerholm S, Borgia M, Clark MA. A national study of Veterans with major upper limb amputation: Survey methods, participants, and summary findings. 2019.
- Wu H, Saini C, Medina R, Hsieh SL, Meshkati A, Sung K. Pain without presence: a narrative review of the pathophysiological landscape of phantom limb pain. *Front Pain Res*. 2025; 6: 1419762.
- Collins KL. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *The Journal of Clinical Investigation*. 2018; 128 (6): 2168–76.
- Кондратьев И. А., Джоджуа А. В., Ананкин А. А. и др. Современные представления о фантомной боли и методах её лечения. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2025; 20 (3).
- Kuffler DP. Evolving techniques for reducing phantom limb pain. *Exp Biol Med*. 2023; 248 (7): 561–72.
- Andoh J, Milde C, Diers M, et al. Assessment of cortical reorganization and preserved function in phantom limb pain: a methodological perspective. *Sci Rep*. 2020.
- Florence SL, Hackett TA, Strata F. Thalamic and cortical contributions to neural plasticity after limb amputation. *J Neurophysiol*. 2000; 83 (5): 3154–9.
- Zhao P, Waxman SG, Hains BC. Sodium channel expression in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus after peripheral nerve injury. *Mol Pain*. 2006.
- Kaas JH. The reorganization of somatosensory and motor cortex after peripheral nerve or spinal cord injury in primates. *Prog Brain Res*. 2000.
- Rasmusson DD. Reorganization of raccoon somatosensory cortex following removal of the fifth digit. *J Comp Neurol*. 1982.
- Makin TR, Flor H. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain. *NeuroImage*. 2020.
- Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain: A Journal of Neurology*. 1998.
- Katz J, Melzack R. Pain "memories" in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*. 1990.
- Maravita A, Iriki A. Tools for the body (schema). *Trends in Cognitive Sciences*. 2004.
- Anderson-Barnes VC, McAuliffe C, Swanberg KM, Tsao JW. Phantom limb pain — a phenomenon of proprioceptive memory? *Med Hypotheses*. 2009.
- Di Pino G, Piombino V, Carassiti M, Ortiz-Catalan M. Neurophysiological models of phantom limb pain: what can be learnt. *Minerva Anestesiol*. 2021.
- Giaxoglou K. The Language of Pain: Expression or Description? *Journal of Greek Linguistics*. 2009; 9.
- Chiyohara S, Furukawa JI, Noda T, Morimoto J, Imamizu H. Proprioceptive short-term memory in passive motor learning *Sci Rep*. 2023.
- Moseley LG. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain*. 2008.
- Bittar RG, Otero S, Carter H, Aziz TZ. Deep brain stimulation for phantom limb pain. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2005.
- Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Central mechanisms in phantom limb perception: The past, present and future. *Brain Research Reviews*. 2007.
- Никишина В. Б., Бобынцев И. И., Петраш Е. А., Минягина К. А. Дескрипторы интрацептивных ощущений при фантомно-болевым синдроме у людей с ампутацией нижних конечностей. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015; 3: 133–39.
- Zhang K, Ding L, Wang X, et al. Mirror therapy reduces excessive variability of motor network in stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2025; 61: 184–94.
- Zhuang J, Lei X, Guo X, Ding L, Jia J. Motor and parietal cortex activity responses to mirror visual feedback in patients with subacute stroke: An EEG study. *Clin Neurophysiol Pract*. 2025; 10: 12–21.
- Xie H-M, Zhang K-X, Wang S, et al. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Metaanalysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022; 103: 988–97.
- Sanabria-Mazo JP, Colomer-Carbonell A, Fernández-Vázquez Ó, et al. A systematic review of cognitive behavioral therapy-based interventions for comorbid chronic pain and clinically relevant psychological distress. *Front Psychol*. 2023.
- Bicego A, Delmal P, Ledoux D, et al. Self-Hypnosis for Phantom Limb Pain: A Multiple-Case Study. *OBM Integrative and Complementary Medicine*. 2022.
- Lendaro E, Van der Sluis CK, Hermansson L, et al. Extended reality used in the treatment of phantom limb pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial. *PAIN*. 2025; 166 (3): 571–86.
- Marshall Wilensky. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) as a Treatment for Phantom Limb Pain. *British Columbia School of Professional Psychology*. Vancouver, British Columbia, Canada. 2006.
- Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJP. Reflections on Mirror Therapy: A Systematic Review of the Effect of Mirror Visual Feedback on the Brain. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015; 29: 349–61.
- Zhang JJQ, Fong KNK, Welage N, Liu KPY. The Activation of

the Mirror Neuron System during Action Observation and Action Execution with Mirror Visual Feedback in Stroke: A Systematic Review. *Neural Plast.* 2018; 2018: 2321045.

33. Мокиенко О. А., Бобров П. Д., Соловьева А. А., Исаев М. Р., Керечанин Я. В., Ратникова В. Ю. и др. Нейрофизиологические маркеры иллюзии, вызванной зеркальной визуальной обратной связью. *Вестник РГМУ.* 2025; 5: 91–99. DOI:

10.24075/vrgmu.2025.052.

34. Никишина В. Б., Шагина Е. Д., Юнина-Пакулова Н. Ю., Петраш Е. А. Методические рекомендации по способу коррекции фантомных болей методом зеркальной терапии «Зеркало ФаБо». Москва, 2024; 45 с.
35. Meltzoff AN, Moore MK. Explaining facial imitation: A theoretical model. *Early Development and Parenting.* 1997.

References

- Morgan L., Aldington D. Comorbid chronic pain and post-traumatic stress disorder in UK veterans: a lot of theory but not enough evidence. *Br J Pain.* 2020.
- Resnik L, Ekerholm S, Borgia M, Clark MA. A national study of Veterans with major upper limb amputation: Survey methods, participants, and summary findings. 2019.
- Wu H, Saini C, Medina R, Hsieh SL, Meshkati A, Sung K. Pain without presence: a narrative review of the pathophysiological landscape of phantom limb pain. *Front Pain Res.* 2025; 6: 1419762.
- Collins KL. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *The Journal of Clinical Investigation.* 2018; 128 (6): 2168–76.
- Kondratev IA, Dzhodzhuva AV, Anankin AA, i dr. Sovremennye predstavleniya o fantomnoj boli i metodah eyo lecheniya. *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N. I. Pirogova.* 2025; 20 (3). Russian.
- Kuffler DP. Evolving techniques for reducing phantom limb pain. *Exp Biol Med.* 2023; 248 (7): 561–72.
- Andoh J, Milde C, Diers M, et al. Assessment of cortical reorganization and preserved function in phantom limb pain: a methodological perspective. *Sci Rep.* 2020.
- Florence SL, Hackett TA, Strata F. Thalamic and cortical contributions to neural plasticity after limb amputation. *J Neurophysiol.* 2000; 83 (5): 3154–9.
- Zhao P, Waxman SG, Hains BC. Sodium channel expression in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus after peripheral nerve injury. *Mol Pain.* 2006.
- Kaas JH. The reorganization of somatosensory and motor cortex after peripheral nerve or spinal cord injury in primates. *Prog Brain Res.* 2000.
- Rasmusson DD. Reorganization of raccoon somatosensory cortex following removal of the fifth digit. *J Comp Neurol.* 1982.
- Makin TR, Flor H. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain. *NeuroImage.* 2020.
- Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain: A Journal of Neurology.* 1998.
- Katz J, Melzack R. Pain "memories" in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain.* 1990.
- Maravita A, Iriki A. Tools for the body (schema). *Trends in Cognitive Sciences.* 2004.
- Anderson-Barnes VC, McAuliffe C, Swanberg KM, Tsao JW. Phantom limb pain — a phenomenon of proprioceptive memory? *Med Hypotheses.* 2009.
- Di Pino G, Piombino V, Carassiti M, Ortiz-Catalan M. Neurophysiological models of phantom limb pain: what can be learnt. *Minerva Anestesiol.* 2021.
- Giaxoglou K. The Language of Pain: Expression or Description? *Journal of Greek Linguistics.* 2009; 9.
- Chiyohara S, Furukawa JI, Noda T, Morimoto J, Imamizu H. Proprioceptive short-term memory in passive motor learning *Sci Rep.* 2023.
- Moseley LG. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain.* 2008.
- Bittar RG, Otero S, Carter H, Aziz TZ. Deep brain stimulation for phantom limb pain. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2005.
- Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Central mechanisms in phantom limb perception: The past, present and future. *Brain Research Reviews.* 2007.
- Nikishina VB, Bobynceev II, Petrash EA, Minyahina KA. Deskriptory intraceptivnyh oshchushchenij pri fantomno-bolevom syndrome u lyudej s amputaciej nizhnih konechnostej. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2015; 3: 133–39. Russian.
- Zhang K, Ding L, Wang X, et al. Mirror therapy reduces excessive variability of motor network in stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2025; 61: 184–94.
- Zhuang J, Lei X, Guo X, Ding L, Jia J. Motor and parietal cortex activity responses to mirror visual feedback in patients with subacute stroke: An EEG study. *Clin Neurophysiol Pract.* 2025; 10: 12–21.
- Xie H-M, Zhang K-X, Wang S, et al. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Metaanalysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022; 103: 988–97.
- Sanabria-Mazo JP, Colomer-Carbonell A, Fernández-Vázquez Ó, et al. A systematic review of cognitive behavioral therapy-based interventions for comorbid chronic pain and clinically relevant psychological distress. *Front Psychol.* 2023.
- Bicego A, Delmal P, Ledoux D, et al. Self-Hypnosis for Phantom Limb Pain: A Multiple-Case Study. *OBM Integrative and Complementary Medicine.* 2022.
- Lendaro E, Van der Sluis CK, Hermansson L, et al. Extended reality used in the treatment of phantom limb pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial. *PAIN.* 2025; 166 (3): 571–86.
- Marshall Wilensky. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) as a Treatment for Phantom Limb Pain. *British Columbia School of Professional Psychology.* Vancouver, British Columbia, Canada. 2006.
- Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJP. Reflections on Mirror Therapy: A Systematic Review of the Effect of Mirror Visual Feedback on the Brain. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2015; 29: 349–61.
- Zhang JJQ, Fong KNK, Welage N, Liu KPY. The Activation of the Mirror Neuron System during Action Observation and Action Execution with Mirror Visual Feedback in Stroke: A Systematic Review. *Neural Plast.* 2018; 2018: 2321045.
- Mokienko OA, Bobrov PD, Soloveva AA, Isaev MR, Kerachanin YaV, Ratnikova VYu, i dr. Nejrofiziologicheskie markery illyuzii, vyzvannoj zerkal'noj vizual'noj obratnoj svyaz'yu. *Vestnik RGMU.* 2025; 5: 91–99. DOI: 10.24075/vrgmu.2025.052. Russian.
- Nikishina VB, SHagina ED, YUnina-Pakulova NYu, Petrash EA. Metodicheskie rekomendacii po sposobu korrkicii fantomnyh bolej metodom zerkal'noj terapii «Zerkalo FaBo». Moskva, 2024; 45 s. Russian.
- Meltzoff AN, Moore MK. Explaining facial imitation: A theoretical model. *Early Development and Parenting.* 1997.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОВРЕМЕННОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

Х. П. Тахчиди¹, А. В. Дога², К. В. Ободова³✉

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр, Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени С. Н. Федорова, Москва, Россия

³ Екатеринбургский центр, Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза», Екатеринбург, Россия

На сегодняшний день выбор оптимального метода лечения пациентов с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) остается актуальной проблемой в офтальмологии. Существуют различные подходы к лечению таких пациентов, среди которых использование местной топической терапии и лазерные методы лечения. Целью работы было провести исследование состояния гипотензивного эффекта и клинико-функциональных результатов одновременного комбинированного лазерного лечения, включающего YAG-ЛАТ и последующую за ней, по тем же зонам локализации, одномоментную СЛТ у пациентов с начальной стадией впервые выявленной ПОУГ с умеренно повышенным уровнем ВГД. В исследование вошли 100 глаз с ПОУГ I стадии, они были разделены на две группы: I группа — 50 глаз до и после проведения YAG-ЛАТ и СЛТ; II группа — 50 глаз, которым была выполнена только СЛТ. Срок наблюдения — 12 месяцев. У пациентов I и II групп через месяц отмечено снижение ВГД на 28 и 30,5%, через 3 месяца на 32,2 и 32% от исходного уровня ВГД соответственно. Различия между группами по степени снижения ВГД через 1 и 3 месяца было статистически незначимым ($p > 0,05$). Через 12 месяцев после YAG-ЛАТ и СЛТ сохранялся хороший гипотензивный эффект, составивший до 29,3% от его дооперационного значения. После СЛТ гипотензивный эффект через 12 месяцев достигал 17%. Различия между группами по степени снижения ВГД через 12 месяцев статистически значимо ($p < 0,05$). В I и II группах наблюдалась стабилизация глаукомного процесса, но во II группе в 63% случаев потребовалась гипотензивная терапия. Технология одновременного комбинированного лазерного лечения (YAG-ЛАТ и СЛТ) показала выраженный, стойкий гипотензивный эффект и стабилизацию глаукомного процесса при лечении начальной стадии впервые выявленной ПОУГ.

Ключевые слова: впервые выявленная первичная открытоугольная глаукома, терапия первой линии, селективная лазерная трабекулопластика, YAG-лазерная активация трабекулы, альтернативная стратегия медикаментозной терапии, гипотензивная терапия

Вклад авторов: Х. П. Тахчиди, А. В. Дога — концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; К. В. Ободова — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» (протокол № 6 от 22 января 2026 г.).

✉ **Для корреспонденции:** Ксения Викторовна Ободова
ул. Бардина, д. 4А, г. Екатеринбург, Россия; zxx1991@yandex.ru

Статья получена: 17.12.2025 **Статья принята к печати:** 25.01.2026 **Опубликована онлайн:** 01.02.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.004

Авторские права: © 2026 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/>).

RESULTS OF SIMULTANEOUS COMBINED LASER TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Tahchidi KhP¹, Doga AV², Obodova KV³✉

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

³ Yekaterinburg Eye Microsurgery Center, Yekaterinburg, Russia

Today, selection of the optimal treatment method in patients with the early-stage primary open-angle glaucoma (POAG) remains an urgent problem of ophthalmology. There are various approaches to treating such patients, including the use of topical therapy and laser treatments. The study aimed to assess the hypotensive effect and clinical and functional outcomes of the simultaneous combined laser treatment, including YAG-LAT and the subsequent one-time SLT in the same localization zones, in patients with the newly diagnosed early-stage POAG and moderately elevated intraocular pressure (IOP). The study included 100 eyes with stage I POAG, which were divided into two groups: group I — 50 eyes before and after YAG-LAT and SLT; group II — 50 eyes that underwent SLT only. The follow-up period was 12 months. In patients of groups I and II, a decrease in IOP by 28 and 30.5% relative to the baseline IOP was reported at 1 month, and by 32.2 and 32% at 3 months, respectively. The intergroup difference in the extent of IOP decrease at 1 and 3 months was non-significant ($p > 0.05$). There was still good hypotensive effect, up to 29.3% of the preoperative value, 12 months after YAG-LAT and SLT. Twelve months after SLT, the hypotensive effect was 17%. The intergroup difference in the extent of IOP decrease at 12 months was significant ($p < 0.05$). Glaucoma stabilization was reported in groups I and II, but in group II, antihypertensive therapy was required in 63% of cases. The simultaneous combined laser treatment technology (YAG-LAT and SLT) showed a pronounced, persistent hypotensive effect and glaucoma stabilization when used for treatment of the newly diagnosed early-stage POAG.

Keywords: newly identified primary open-angle glaucoma, first-line therapy, selective laser trabeculoplasty, YAG laser activation of the trabecula, alternative drug therapy strategy, hypotensive therapy

Author contribution: Tahchidi KhP, Doga AV — study concept and design, manuscript editing; Obodova KV — study concept and design, material collection, analysis, and processing, statistical data processing, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Yekaterinburg Eye Microsurgery Center (protocol No. 6 dated 22 January 2026)

✉ **Correspondence should be addressed:** Kseniya V. Obodova
Bardina, 4A, Yekaterinburg, 620149, Russia; zxx1991@yandex.ru

Received: 17.12.2025 **Accepted:** 25.01.2026 **Published online:** 01.02.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.004

Copyright: © 2026 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/>).

Глаукома является хроническим прогрессирующим заболеванием зрительного нерва, которое в конечном счете приводит к необратимой слепоте без правильного и вовремя начатого лечения. В Российской Федерации (РФ), по данным федерального статистического наблюдения, в 2022 г. зарегистрировано 1 249 617 пациентов с глаукомой в возрасте 18 лет и более, что составляет 1077,8 на 100 тыс. взрослого населения РФ [1]. С каждым годом количество пациентов с глаукомой возрастает: в 2015 г. в мире страдали 57,5 млн человек, к 2020 г. это число выросло до 65,5 млн [2]. Все эти данные подтверждают, что первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является одной из ведущих и социально значимых проблем во всем мире [3]. Глаукомный процесс на начальных стадиях протекает без специфических симптомов, острота зрения, как правило, не снижается, но несмотря на это, уже запускается запрограммированная гибель нервных клеток и волокон зрительного нерва. В связи с этим лечение глаукомы должно начинаться как можно быстрее, на начальных стадиях процесса, для того чтобы снизить большую часть случаев слепоты вследствие глаукомной атрофии зрительного нерва [4]. Возможности современных методов диагностики позволяют выявлять самые незначительные глаукомные изменения у пациентов. В РФ в период с декабря 2019 г. по октябрь 2020 г. было проведено многоцентровое научно-аналитическое, когортное исследование 6 407 лиц (12 814 глаз), по результатам которого в группе с ПОУГ (1995 глаз) в половине случаев глаукома была диагностирована на I стадии, что подтверждает хорошие перспективы в диагностике и лечении глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [5]. Следовательно, правильно и вовремя начатое лечение глаукомы на начальной стадии со стойким гипотензивным эффектом определяет благоприятный прогноз по зрению для этого заболевания. По данным регламентирующих документов РФ (Клинические рекомендации РФ ПОУГ 2024 г.) и зарубежных стран, при начальной стадии ПОУГ в качестве стартового метода лечения возможно назначение топической медикаментозной терапии и проведение селективной лазерной трабекулопластики [6]. В современном мире, учитывая активное развитие лазерных технологий, в качестве стартового метода лечения ПОУГ начальной стадии активно применяют лазерные методы лечения. Одной из основных причин перехода от гипотензивных капель к лазерной хирургии в лечении начальной стадии ПОУГ является низкий комплаенс пациентов к гипотензивной топической терапии из-за возникновения возможных местных и системных побочных эффектов [7–9].

Большая часть топических гипотензивных препаратов, которые используют для лечения глаукомы, содержат консерванты, они, в свою очередь, отрицательно влияют на состояние глазной поверхности и конъюнктивы. Так как глаукома — это заболевание хроническое и лечение гипотензивными каплями у пациента пожизненное, длительное применение этих лекарств может снижать эффективность антиглаукомных операций [10]. По данным зарубежных исследований, распространенной причиной декомпенсации внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с ПОУГ после фильтрующей хирургии является именно рубцевание искусственно созданных путей оттока внутриглазной жидкости вследствие продолжительного использования топических гипотензивных препаратов, которые содержат консерванты [11]. В связи с развитием персонализированной медицины подходы к лечению

начальной стадии ПОУГ меняются, поэтому помимо достижения целевого уровня ВГД необходимо учитывать влияние лечения на качество жизни пациента, оно должно быть безопасным, экономически выгодным и эффективным.

Селективная лазерная трабекулопластика (СЛТ) с успехом применяется как вмешательство первого выбора и является экономически более выгодным средством лечения ПОУГ по сравнению с медикаментозным [12]. СЛТ рекомендована Европейским обществом глаукомы и Всемирной ассоциацией глаукомы в качестве терапии первой линии лечения глаукомы. Это связано с тем, что она помогает стабилизировать ВГД в течение нескольких лет без использования местной гипотензивной терапии, тем самым повышается комплаенс пациента к лечению. Он перестает испытывать на себе побочные эффекты от топических гипотензивных препаратов, и не требуется ежемесячных финансовых затрат, поэтому СЛТ является экономически выгодным способом лечения глаукомы [13, 14]. По данным российской литературы, в работах, в которых исследовали эффективность СЛТ в качестве терапии первой линии, гипотензивный эффект этой лазерной операции недостаточно стойкий, и составляет 11–20% от исходного ВГД к 12 месяцам наблюдения [15, 16]. В связи с этим в России стали появляться новые комбинированные лазерные технологии, которые обладают более выраженным гипотензивным эффектом.

В 2024 г. в отделении диагностики и лечения глаукомы на базе ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза» была разработана и запатентована комбинированная лазерная технология, где используются разные механизмы воздействия на трабекулярную сеть (YAG-лазерная активация трабекулы и СЛТ), взаимодополняющие друг друга по механизму действия и обеспечивающие более выраженный и стойкий гипотензивный эффект при разных стадиях глаукомы [17]. Разработанная технология YAG-ЛАТ и СЛТ, по данным авторов, обеспечивала стабилизацию глаукомного процесса за счет достижения необходимого целевого внутриглазного давления (ВГД) в зависимости от стадии глаукомы [18].

В литературе не найдено данных об использовании одновременных комбинированных лазерных технологий в лечении впервые выявленной ПОУГ до назначения гипотензивной терапии.

Цель работы — исследовать состояние гипотензивного эффекта и клинико-функциональные результаты одновременного комбинированного лазерного лечения, включающего YAG-лазерную активацию трабекулы (YAG-ЛАТ) и последующую за ней, по тем же зонам локализации, одномоментную селективную лазерную трабекулопластику (СЛТ) у пациентов с начальной стадией впервые выявленной ПОУГ с умеренно повышенным уровнем ВГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования базировались на оценке клинико-функционального состояния 100 пациентов (100 глаз) с начальной стадией впервые выявленной ПОУГ в возрасте от 37 до 83 лет. Был проведен нерандомизированный проспективный клинический и функциональный анализ результатов лечения у этих пациентов. Распределение по полу было следующим: 38 мужчин (38%) и 62 женщины (62%). Срок наблюдения — 12 месяцев.

Пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 50 пациентов (50 глаз), которым проведено

одновременное комбинированное лазерное лечение YAG-ЛАТ и СЛТ. Распределение по полу было следующим: 30 женщин (60%) и 20 мужчин (40%). Возраст пациентов составил 37–80 лет.

Во II группу вошли 50 пациентов (50 глаз), которым выполнена только СЛТ. Распределение по полу было следующим: 32 женщины (64%) и 18 мужчин (36%). Возраст пациентов составил 38–83 года. Различия между группами по гендерному признаку и возрасту пациентов были статистически незначимыми.

Критерии включения: I стадия впервые выявленной ПОУГ (до назначения гипотензивных капель) с умеренно повышенным уровнем ВГД (P_o , 22–28 мм рт. ст.), пигментация угла передней камеры II–III степени.

Критерии исключения: буллезная кератопатия, высокий уровень ВГД (P_o , ≥ 29 мм рт. ст.), острота зрения с коррекцией менее 0,4; снижение прозрачности оптических сред, которые препятствуют выполнению компьютерной периметрии, низкое качество компьютерной периметрии (потеря фиксации $> 25\%$, ложноположительные и ложноотрицательные ошибки $> 25\%$); аномалии рефракции высокой степени; центральные дистрофические заболевания сетчатки.

Мониторинг клинко-функционального анализа у пациентов с впервые выявленной ПОУГ осуществляли до проведения комбинированной лазерной технологии, а также через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лазерного лечения.

Клинко-функциональный анализ пациентов с начальной стадией ПОУГ проводили во все указанные сроки наблюдения, он включал в себя: визометрию, гониоскопию, биомикроскопию, индукционную тонометрию прибором iCare TA01i (Icare Finland Oy, Финляндия), непрямую офтальмоскопию. Показатели ВГД, измеренные с помощью прибора iCare, мы брали за «истинное» ВГД (P_o), так как при этом виде тонометрии происходит небольшое воздействие на фиброзную оболочку глаза.

Для точной постановки диагноза начальной стадии ПОУГ использовали данные оптической когерентной томографии (прибор RTVue 100, Optovue, США), где исследовали толщину слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглиозных клеток, профиль головки зрительного нерва, а также методы нестандартной компьютерной периметрии (прибор Octopus 600, Haag-Streit Diagnostics, Швейцария). Для диагностики поля зрения использовали PULSAR-периметрию, так как этот метод был разработан специально для раннего выявления глаукомы и продемонстрировал чувствительность и специфичность при выявлении начальной стадии глаукомы [19]. При использовании компьютерной периметрии паттерн исследования был G, стратегия — динамическая. G-паттерн характеризуется высокой плотностью тестовых точек в парацентральной зоне для увеличения вероятности выявления начальных признаков глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

Пациентам I группы проводили комбинированное лазерное лечение YAG-ЛАТ и СЛТ в следующей последовательности.

В начале на I этапе — использовали Nd:YAG-лазер (длина волны 1064 нм) Visulas YAG -3 (Carl Zeiss Meditec Inc., Германия); на нем выполняли YAG-ЛАТ в нижней части угла передней камеры (180 градусов) путем нанесения 50–60 единичных импульсов с энергией 0,9–1,0 мДж на равном расстоянии друг от друга, диаметр пятна — 8–10 мкм, экспозиция лазерного излучения — 3 нс [20].

Затем на II этапе переходили на Nd:YAG-лазера с удвоением частоты (532 нм) Ellex Solo (Ellex Medical Pty Ltd.,

Австралия) проводили СЛТ в той же зоне нижней части угла передней камеры (180 градусов) неперекрывающимися лазерными аппликатами в количестве 70–75 с энергией 0,5–0,6 мДж, диаметр пятна — 400 мкм, экспозиция — 3 нс.

Пациентам II группы проводили только СЛТ с помощью Nd:YAG-лазера с удвоением частоты (532 нм) Ellex Solo (Ellex Medical Pty Ltd., Австралия), диаметр пятна 400 мкм, экспозиция — 3 нс, в нижней части угла передней камеры (180 градусов) неперекрывающимися лазерными аппликатами в количестве 70–80 с энергией 0,7–0,9 мДж.

В послеоперационном периоде пациентам I группы, которым проводили одновременное комбинированное лазерное лечение, назначали инстилляции нестероидных противовоспалительных препаратов на 7 дней (Бромфенак 0,09% по 1 капле 1 раз в день), топическая гипотензивная терапия не назначалась.

После проведения только СЛТ (II группа) инстилляции противовоспалительной и местной гипотензивной терапии не назначали.

По данным обследования до операции у пациентов I группы без местной медикаментозной гипотензивной терапии исходное среднее значение ВГД составило $26,1 \pm 1,7$ мм рт. ст., у пациентов II группы без топической гипотензивной терапии $26,3 \pm 1,5$ мм рт. ст., различие между группами также статистически незначимо ($p > 0,05$).

Средние значения клинко-функциональных показателей у пациентов I и II групп до лазерной хирургии представлены в табл. 1.

Статистический анализ результатов исследований проведен с помощью программ STATISTICA 10.0 и Excel 2020. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением при нормальном распределении, которое определялось по критерию Шапиро–Уилка, данные представлены в виде средней арифметической величины (M — mean), среднего квадратичного отклонения (σ — standard deviation), ($M \pm \sigma$). Для сравнения средних и оценки достоверности различий использовали t -критерий Стьюдента. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Для расчета достоверности различий между идентичными показателями использовали критерий Манна–Уитни; для расчета достоверности различия между показателями одной группы до и после лечения использовали критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через месяц после применения одновременного комбинированного лазерного лечения YAG-ЛАТ и СЛТ (I группа) отмечено снижение ВГД на 28%, а через 3 месяца на 32,2% от исходного уровня ВГД. У пациентов, которым проводили только СЛТ (II группа), степень снижения ВГД от исходного значения составила 30,5% через месяц и 32% через 3 месяца. Различия между I и II группами по степени снижения ВГД через месяц и 3 месяца было статистически незначимым ($p > 0,05$).

Через 12 месяцев после одновременной комбинированной лазерной технологии YAG-ЛАТ и СЛТ сохранялся стойкий гипотензивный эффект, который составлял 29,3% от его дооперационного значения. После СЛТ гипотензивный эффект был недостаточно стойкий, и в отдаленные сроки наблюдения (через 12 месяцев) степень снижения ВГД от исходных цифр составляла 17%. В отдаленные сроки наблюдения (через 12 месяцев) степень снижения ВГД от исходного уровня ВГД в I и II группах статистически отличалась ($p < 0,05$).

Таблица 1. Средние значения клинико-функциональных показателей у пациентов I и II группы до лазерной хирургии, $M \pm \sigma$

Показатель	I группа	II группа	<i>p</i>
МКОЗ	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	> 0,05
ВГД (P0), мм рт. ст.	26,0 ± 1,7	26,3 ± 1,5	> 0,05
MD	2,6 ± 1,5	2,4 ± 1,7	> 0,05
sLV	3,7 ± 1,9	3,0 ± 1,5	> 0,05
Средняя общая толщина СНВС, мкм	98,0 ± 5,2	100,5 ± 4,9	> 0,05
Средняя общая толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки, мкм	90,0 ± 4,2	92,0 ± 4,8	> 0,05

Примечание: МКОЗ — максимальная коррекция остроты зрения; СНВС — слой нервных волокон сетчатки.

Показатели ВГД (P0, мм рт. ст.) в различные сроки наблюдения представлены в табл. 2.

В отдаленные сроки наблюдения (через 12 месяцев) после одновременного комбинированного лазерного лечения (YAG-ЛАТ + СЛТ) целевое ВГД было достигнуто в 82% случаев (41 глаз из 50), в 18% случаев (9 глаз из 50) нормализация офтальмотонуса была достигнута назначением местной гипотензивной терапии (латанопрост 0,005% 1 раз в день). Через год у пациентов после СЛТ целевое ВГД было достигнуто в 37% случаев (18 глаз из 50), а в 63% случаев (32 глаза из 50) потребовалось назначение топической гипотензивной терапии (латанопрост 0,005% 1 раз в день). Значения целевого ВГД были определены регламентирующими документами РФ (Клинические рекомендации РФ ПОУГ 2024 г.) и составляли P0 — 16–18 мм рт. ст. При биомикроскопии у лиц I и II группы выявлялись дистрофические изменения в переднем отрезке глаза, экзогенная пигментация и псевдоэксфолиации на радужке и хрусталике. При гониоскопии угол передней камеры был средней ширины или широкий, открыт, со II–III степенью пигментации. При офтальмоскопии у лиц I и II группы ДЗН бледно-розовый, границы четкие, в центральной области сетчатки фовеолярный и макулярный рефлексы были сохранены, патологических изменений не выявлено.

За 12 месяцев наблюдения у пациентов I группы (50 глаз) отмечена стабилизация зрительных функций и глаукомного процесса у всех пациентов, у пациентов II группы (50 глаз) также отмечалась стабилизация глаукомного процесса у всех пациентов, но у этой группы она была достигнута с помощью назначения местных гипотензивных капель, которые потребовались в 63% (31 глаз) случаев. Стабилизация глаукомного процесса у пациентов с начальной стадией глаукомы была подтверждена с помощью компьютерной периметрии и оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и ганглиозных клеток сетчатки. Различия между I и II группами по этому параметру к концу срока наблюдения (через 12 месяцев) было статистически незначимым ($p > 0,05$).

Динамика средних значений клинико-функциональных показателей у пациентов I и II групп до лазерной хирургии и через 12 месяцев представлены в табл. 3.

Таблица 2. Средние значения ВГД, P0 мм рт. ст. в различные сроки наблюдения, $M \pm \sigma$

Группа	До операции	После операции			
		1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
I (<i>n</i> = 50)	26,1 ± 1,7	18,8 ± 2,1	17,7 ± 1,9	18,8 ± 2,5	18,7 ± 2,6
II (<i>n</i> = 50)	26,3 ± 1,5	18,3 ± 2,9	17,9 ± 1,5	20,5 ± 2,8	21,9 ± 2,5
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

В раннем послеоперационном периоде пациенты с начальной стадией ПОУГ с умеренно повышенными цифрами ВГД после одновременного комбинированного лазерного лечения (I группа) в 10% случаев (5 глаз) отмечали покраснение глазного яблока и светобоязнь, при биомикроскопии визуализировалась конъюнктивальная инъекция, без признаков воспаления в передней камере. Все перечисленные симптомы прошли на фоне местного противовоспалительного лечения в виде глазных капель бромфенака 0,09% 1 раз в день на протяжении 7 дней.

У пациентов с начальной стадией ПОУГ после проведения СЛТ (II группа) в раннем послеоперационном периоде в 14% (7 глаз) случаев отмечался реактивный подъем ВГД, который разрешился самостоятельно, без назначения гипотензивной терапии, и в 16% случаев (8 глаз) возникла воспалительная инъекция глазного яблока, которая купировалась на фоне местной стероидной противовоспалительной терапии в виде глазных капель дексаметазона 0,1% 3 раза в день на протяжении 7 дней.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Технология одновременной комбинированной лазерной хирургии (YAG-ЛАТ и СЛТ) в лечении больных с начальной стадией впервые выявленной ПОУГ позволяет, в отличие от пациентов, которым проводили только СЛТ, достигнуть более выраженного и стойкого гипотензивного эффекта операции через 12 месяцев (до 29,3% от исходного ВГД через год после лазерной хирургии). Достижение целевого ВГД (P0, 16–18 мм рт. ст.) в I группе было отмечено у 82% пациентов без топической гипотензивной терапии. В сравнительном аспекте со II группой пациентов, которым проводили только СЛТ, снижение ВГД через год составляло 17% от исходных показателей ВГД, а целевой уровень ВГД (P0 16–18 мм рт. ст.) был достигнут всего лишь в 37% случаев у пациентов с впервые выявленной ПОУГ начальной стадии. Степень снижения ВГД через 6–12 месяцев во II группе сопоставима с данными российской литературы об эффективности СЛТ в качестве терапии первой линии в лечении глаукомы. Так, в 2014 г. было показано, что степень снижения ВГД через 12 месяцев после применения СЛТ в качестве терапии первой линии

Таблица 3. Динамика средних значений клиничко-функциональных показателей у пациентов I и II групп до лазерной хирургии и 12 месяцев, M ± σ

Показатель	До лазерной хирургии	Через 12 месяцев	p
	I группа		
МКОЗ / BCVA	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	> 0,05**
MD, dB	2,6 ± 1,5	2,72 ± 1,4	> 0,05**
sLV, dB	3,7 ± 1,9	3,6 ± 1,7	> 0,05**
Средняя общая толщина СНВС, мкм	98,0 ± 5,2	101,0 ± 4,6	> 0,05**
Средняя общая толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки, мкм	90,0 ± 4,2	92,0 ± 3,8	> 0,05**
	II группа		
МКОЗ	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	> 0,05**
MD, dB	2,4 ± 1,7	2,5 ± 1,5	> 0,05**
sLV, dB	3,0 ± 1,5	3,2 ± 1,3	> 0,05**
Средняя общая толщина СНВС, мкм	100,5 ± 4,9	100,9 ± 5,1	> 0,05**
Средняя общая толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки, мкм	92,0 ± 4,8	92,9 ± 4,2	> 0,05**
p	> 0,05*	> 0,05*	

Примечание: * — p > 0,05, различие между показателями в двух группах; ** — p > 0,05, различие между показателями до лечения и после внутри группы.

составляет около 20% [15], похожие данные получены другими исследователями [20].

Между механизмом лазерного воздействия и выраженным, стойким гипотензивным эффектом при одновременном комбинированном лазерном лечении существует причинно-следственная связь. Одновременное комбинированное лазерное воздействие YAG-ЛАТ и СЛТ включает в себя разные механизмы. На первом этапе при проведении YAG-лазерной активации трабекулы основной механизм воздействия связан с микрогидравлической ударной волной генерируемой лазерной энергией и направленной на трабекулу. С одной стороны волна фрагментирует ухудшающий отток биологический материал в зоне трабекулы (прежде всего пигмент) и продвигает его вглубь просветов трабекулярной сети, с другой растягивает трабекулу, в результате чего происходит расширение межтрабекулярных пространств, что в свою очередь еще больше увеличивает их проходимость для частиц биологического материала, улучшая в целом проницаемость трабекулы.

На втором этапе одновременного комбинированного лазерного лечения по тем же зонам локализации

одномоментно воздействуют СЛТ, основной механизм которого направлен на фототермолиз [21]. При этом существенно улучшаются условия для проведения фототермолиза, связанные с тем, что после YAG-ЛАТ микрогидравлическая ударная волна расщепляет биологический материал, освобождая доступ к поверхности трабекулы, а также способствует его более компактному и равномерному продвижению в трабекулярную сеть. Это способствует более точной фокусировке, концентрации и распространению необходимой лазерной энергии по глубине интратрабекулярных пространств сети на объекты фототермолиза, повышая эффективность процедуры СЛТ.

Выводы

Предложенная технология одновременного комбинированного лазерного лечения (YAG-ЛАТ в сочетании с СЛТ) в качестве терапии первой линии показала на протяжении всего срока наблюдения выраженный и стойкий гипотензивный эффект в лечении начальной стадии впервые выявленной ПОУГ. При этом у пациентов наблюдалась стабилизация зрительных функций и проявлений глаукомного процесса.

Литература

- Нероев В. В., Михайлова Л. А., Малишевская Т. Н., Петров С. Ю., Филиппова О. М. Эпидемиология глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 7–12.
- Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th edition. Savona: Euro-pean Glaucoma Society; 2014. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001.
- Либман Е. С. Медико-социальные проблемы в офтальмологии. IX Съезд офтальмологов России. Тезисы докладов. М., 2010; с. 70–71.
- Чеченина Н. Г., Шапошникова И. В., Фролова Е. А., Лемберг О. В. Основные источники выявления глаукомы на амбулаторном приеме. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 4: 19.
- Куроедов А. В., Мовсисян А. Б., Егоров Е. А., Еричев В. П., Городничий В. В., Брежнев А. Ю., Газизова И. Р. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации. Национальный журнал Глаукома. 2021; 20 (1): 3–15.
- Куроедов А. В., Брежнев А. Ю., Ловпаче Д. Н., Петров С. Ю., Тибиева З. У., Нагорнова З. М., Крилицына Е. А., Сергеева В. М. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2018; 17 (4): 27–54.
- Töteberg-Harms M, Meier-Gibbons F. Is laser trabeculoplasty the new star in glaucoma treatment? Current Opinion in Ophthalmology. 2021; 32: 141–7. PMID: 33470670.
- Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. Ophthalmology. 2015; 122 (7): 1308–16.
- Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retinal Eye Res. 2010; 29 (4): 312–24.
- Малюгин Б. Э., Сидорова А. В., Старостина А. В., и др. Фармакотерапевтические подходы к управлению репаративными процессами в хирургии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2022; 138 (4): 136–43.

11. European Glaucoma Society: Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. Savona: Italy Editrice Dogma, 2008.
12. Еричев В. П., Рагозина Е. А. Селективная лазерная трабекулопластика как стартовый метод лечения первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал Глаукома. 2020; 19 (1): 47–54.
13. Garg A, Vickerstaff V, Nathwani N, Garway-Heath D, Konstantakopoulou E, Ambler G, et al. Primary selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma and ocular hypertension: Clinical outcomes, predictors of success, and safety from the laser in glaucoma and ocular hypertension trial. *Ophthalmology*. 2019; 126: 1238–48.
14. Ansari E. 10-year outcomes of first-line selective laser trabeculoplasty (SLT) for primary open-angle glaucoma (POAG). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259 (6): 1597–604.
15. Селезнев А. В. Характеристика гипотензивной эффективности селективной лазерной трабекулопластики при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014; 9 (4): 83.
16. Дога А. В., Ободова К. В. Современные подходы к лечению больных с начальной стадией первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2025; 1 (143): 103–14.
17. Ободова К. В., Стренев Н. В., авторы. Способ комбинированного лазерного лечения первичной открытоугольной глаукомы при наличии пигментации структур угла передней камеры. Патент РФ на изобретение № 2024113910/ 22.05.2024.
18. Дога А. В., Ободова К. В., Стренев Н. В. Комбинированное применение YAG-лазерной активации трабекулы и селективной трабекулопластики в лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмохирургия*. 2024; 4: 70–77.
19. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M. Pulsar perimetry. A review and new results. *Ophthalmologie*. 2013; 110: 107–15.
20. Анисимова С. Ю., Анисимов С. И., Кочмала О. Б. и др. Сравнительные результаты местного и лазерного лечения вновь выявленных больных первичной глаукомой. Национальный журнал Глаукома. 2024; 23 (3): 37–43.
21. Суетов А. А., Докторова Т. А., Молодкина Н. А. Влияние исходной консервативной гипотензивной терапии на результаты селективной лазерной трабекулопластики при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник офтальмологии. 2025; 141 (5): 16–22.

References

1. Neroev VV, Mikhaylova LA, Malishevskaya TN, Petrov SYu, Filippova OM. Glaucoma epidemiology in the Russian Federation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2024; 17 (3): 7–12. Russian.
2. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th edition. Savona: Euro-pean Glaucoma Society; 2014. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-egsguideline.001.
3. Libman ES. Medical and social problems in ophthalmology. IX Congress of Ophthalmologists of Russia. Abstracts of reports. Moscow; 2010: 70–71. Russian.
4. Chechenina NG, Shaposhnikova IV, Frolova EA, Lemberg OV. The main sources of glaucoma detection at outpatient appointments. Permanent residence. *RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2008; 4: 19. Russian.
5. Kuroyedov AV, Movsisyan AB, Egorov EA, Eriчев VP, Gorodnichiy VV, Brezhnev AYU, Gazizova IR. The profile of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *National Journal glaucoma*. 2021; 20 (1): 3–15. Russian.
6. Kuroedov AV, Brezhnev AYU, Lovpache JN, Petrov SYU, Tibieva ZU, Nagornova ZM, Krinitsyna EA, Sergeeva VM. The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2018; 17 (4): 27–54. Russian.
7. Töteberg-Harms M, Meier-Gibbons F. Is laser trabeculoplasty the new star in glaucoma treatment? *Current Opinion in Ophthalmology*. 2021; 32: 141–47. PMID: 33470670.
8. Newman-Casey PA, Robin AL, Blachley T, et al. The most common barriers to glaucoma medication adherence: a cross-sectional survey. *Ophthalmology*. 2015; 122 (7): 1308–16.
9. Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retinal Eye Res*. 2010; 29 (4): 312–24.
10. Maluyugin BE, Sidorova AV, Starostina AV, et al. Pharmacological modulation of wound healing in glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2022; 138 (4): 136–43. Russian.
11. European Glaucoma Society: Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. Savona: Italy Editrice Dogma, 2008.
12. Eriчев VP, Ragozina EA. Selective laser trabeculoplasty as the initial treatment of primary open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2020; 19 (1): 47–54. Russian.
13. Garg A, Vickerstaff V, Nathwani N, Garway-Heath D, Konstantakopoulou E, Ambler G, et al. Primary selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma and ocular hypertension: Clinical outcomes, predictors of success, and safety from the laser in glaucoma and ocular hypertension trial. *Ophthalmology*. 2019; 126: 1238–48.
14. Ansari E. 10-year outcomes of first-line selective laser trabeculoplasty (SLT) for primary open-angle glaucoma (POAG). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021; 259 (6): 1597–604.
15. Seleznev AV. Characteristics of the hypotensive effectiveness of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2014; 9 (4): 83. Russian.
16. Doga AV, Obodova KV. Modern approaches to the treatment of patients with the initial stage of primary open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2025; 1 (143): 103–14. Russian.
17. Obodova KV, Strenев NV. A method of combined laser treatment of primary open-angle glaucoma in the presence of pigmentation of the anterior chamber angle structures. Patent RUS № 2024113910/22.05.2024. Russian.
18. Doga AV, Obodova KV, Strenев NV. Combined use of YAG laser trabecular activation and selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2024; 4: 70–77. Russian.
19. Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M. Pulsar perimetry. A review and new results. *Ophthalmologie*. 2013; 110: 107–15.
20. Anisimova SYU, Anisimov SI, Kochmala OB, et al. Comparative results of local and laser treatment of newly diagnosed patients with primary glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2024; 23 (3): 37–43. Russian.
21. Suetov AA, Doktorova TA, Molodkina NA. The effect of initial conservative hypotensive therapy on the outcomes of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2025; 141 (5): 16–22. Russian.

КОРРЕКЦИЯ ПАРАМЕТРОВ ПОХОДКИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА МЕТОДОМ АППАРАТНО-ПОДВЕСНОЙ КИНЕЗИОТЕРАПИИ

Б. Ш. Минасов¹, Р. Р. Якупов¹, В. Н. Акбашев^{1✉}, И. О. Евграфов¹, Ю. М. Мальсагов³, К. К. Каримов², И. Б. Минасов¹, А. А. Ахмельдинова¹, А. А. Швейкин¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Россия

² Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

³ Республиканский онкологический диспансер, Плиево, Республика Ингушетия, Россия

Актуальность исследования обусловлена сохраняющимися нарушениями пострального контроля и походки у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС), несмотря на устранение болевого синдрома и восстановление объема движений. Целью исследования было оценить влияние аппаратно-подвесной кинезиотерапии на стабилметрические и фазовые параметры походки у пациентов в отдаленные сроки после ТЭКС. Проведено проспективное сравнительное исследование с участием 93 пациентов (39 мужчин и 54 женщины; средний возраст $62,3 \pm 5,1$ года), включенных через 36 месяцев после операции. Пациенты были рандомизированы в основную группу (стандартная реабилитация с включением аппаратно-подвесной кинезиотерапии) и группу сравнения (стандартная программа). Эффективность оценивали с использованием стабилметрии и фазового анализа походки до и после трехнедельного курса реабилитации. В основной группе выявлено достоверное снижение нормированной площади векторограммы с 320 ± 60 до 190 ± 40 мм² ($p = 0,001$) и средней линейной скорости перемещения центра давления с $15,5 \pm 2,8$ до $8,7 \pm 2,1$ мм/с ($p = 0,002$). Длительность фазы опоры увеличилась на 18%, симметрия фаз ходьбы — с 74 ± 5 до $90 \pm 4\%$ ($p < 0,01$). В группе сравнения изменения были недостоверны ($p > 0,05$). Снижение показателей WOMAC отмечено в обеих группах без межгрупповых различий. Полученные данные подтверждают эффективность аппаратно-подвесной кинезиотерапии в коррекции постральных и локомоторных нарушений после ТЭКС.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование коленного сустава, медицинская реабилитация, кинезиотерапия, стабилметрия, походка, осевой скелет, фаза опоры

Вклад авторов: Б. Ш. Минасов — концепция и дизайн исследования, научное руководство исследованием, утверждение рукописи; Р. Р. Якупов — дизайн исследования, организация клинического этапа, интерпретация результатов; В. Н. Акбашев — хирургическое лечение пациентов, клиническая оценка результатов; И. О. Евграфов — сбор клинического материала, участие в реализации реабилитационной программы; Ю. М. Мальсагов — клинико-функциональное обследование пациентов, формирование базы данных исследования; К. К. Каримов — статистическая обработка данных, анализ результатов исследования; И. Б. Минасов — проведение инструментальных исследований (стабилметрия, фазовый анализ походки), обработка и интерпретация полученных данных; А. А. Ахмельдинова — проведение курса аппаратно-подвесной кинезиотерапии, соблюдение протокола реабилитации; А. А. Швейкин — анализ научной литературы, интерпретация результатов, подготовка текста рукописи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 25 апреля 2025 г.), проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Владислав Николаевич Акбашев
ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Россия; vlad-akb@mail.ru

Статья получена: 05.01.2026 **Статья принята к печати:** 20.01.2026 **Опубликована онлайн:** 03.02.2026

DOI: 10.24075/vrgmu.2026.003

Авторские права: © 2026 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/>).

GAIT PARAMETER ADJUSTMENT AFTER KNEE ARTHROPLASTY BY KINESIOTHERAPY IN SUSPENSION

Minasov BSh¹, Yakupov RR¹, Akbashev VN^{1✉}, Evgrafov IO¹, Malsagov YuM³, Karimov KK², Minasov IB¹, Akhmedinova AA¹, Shveykin AA¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

³ Republican Oncology Dispensary, Plievo, Republic of Ingushetia, Russia

The study is relevant due to persistent postural control impairment and gait disorder in patients post total knee arthroplasty (TKA), despite pain relief and restoration of the range of motion. The study aimed to assess the effects of kinesiotherapy in suspension on the patients' stabilometry and gait phase parameters in the long term after TKA. A prospective comparative study was conducted that involved 93 patients (39 males and 54 females; average age 62.3 ± 5.1 years) enrolled 36 months after surgery. The patients were randomized into the index group (standard rehabilitation involving kinesiotherapy in suspension) and comparison group (standard program). The efficacy was assessed using stabilometry and gait phase analysis before and after the 3-week rehabilitation course. In the index group, a significant decrease in the normalized vectorogram area from 320 ± 60 to 190 ± 40 mm² ($p = 0.001$) and mean center of pressure movement linear speed from 15.5 ± 2.8 to 8.7 ± 2.1 mm/s ($p = 0.002$) was revealed. The stance phase duration increased by 18%, and the walking phase symmetry increased from 74 ± 5 to $90 \pm 4\%$ ($p < 0.01$). In the comparison group, the changes were non-significant ($p > 0.05$). The decrease in WOMAC scores was reported for both groups, there were no intergroup differences. The data obtained confirm the efficacy of using kinesiotherapy in suspension to adjust postural and locomotor disorders after TKA.

Keywords: total knee arthroplasty, medical rehabilitation; kinesiotherapy, stabilometry, gait, axial skeleton, stance phase

Author contribution: Minasov BSh — study concept and design, academic advising, manuscript approval; Yakupov RR — study design, clinical phase management, interpretation of the results; Akbashev VN — surgical treatment of patients, clinical assessment of the results; Evgrafov IO — clinical data acquisition, part in the rehabilitation program implementation; Malsagov YuM — clinical and functional assessment of patients, research database creation; Karimov KK — statistical data processing, analysis of the study results; Minasov IB — instrumental tests (stabilometry, gait phase analysis), data processing and interpretation; Akhmedinova AA — course of kinesiotherapy in suspension, compliance with the rehabilitation protocol; Shveykin AA — scientific literature review, interpretation of the results, manuscript writing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Bashkir State Medical University (protocol No. 4 dated 25 April 2025) and conducted in accordance with the principles of the World Health Association Declaration of Helsinki (2013). All patients submitted the informed consent to take part in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladislav N. Akbashev
Lenina, 3, Ufa, 450008, Russia; vlad-akb@mail.ru

Received: 05.01.2026 **Accepted:** 20.01.2026 **Published online:** 03.02.2026

DOI: 10.24075/brsmu.2026.003

Copyright: © 2026 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/>).

Современная клиническая практика в условиях роста деструктивно-дистрофических поражений крупных суставов формируется как интегрированная система медицинской реабилитации, основанная на сочетании медикаментозных, хирургических и функциональных технологий [1, 2]. Ключевым механизмом восстановления выступает двигательная активность, обеспечивающая регуляцию структурно-функционального состояния соединительной ткани и формирование физиологического двигательного стереотипа. Ведущую роль в этих процессах играют центральные и периферические звенья постуральной регуляции, а нарушение силового баланса приводит к дискоординации движений и снижению эффективности нейромышечной регуляции [3].

Снижение двигательной активности ассоциируется с ростом дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе с поражением крупных суставов и сегментов тазового пояса, что сопровождается хроническими системными нарушениями при преимущественно локальной клинической манифестации [4]. Декомпенсированный остеоартрит коленного сустава отражает прогрессирующую утрату структурно-функционального равновесия и сопровождается болевым синдромом, гиподинамией и вовлечением различных органов и систем [5, 6].

Несмотря на высокую эффективность тотального эндопротезирования коленного сустава в устранении боли и восстановлении объема движений, отдаленный функциональный результат во многом определяется качеством медицинской реабилитации, рассматриваемой как непрерывный адаптационный процесс, направленный на восстановление движения и социальную реинтеграцию пациента [7]. Одним из факторов, ограничивающих восстановление физиологичной походки, остается недостаточная стабилизация осевого скелета, прежде всего пояснично-тазового комплекса. Нарушение нейромышечного контроля мышц-стабилизаторов и асимметрия нагрузки приводят к изменению фаз опоры и ходьбы [8, 9].

В связи с этим современные реабилитационные программы ориентированы на коррекцию постуральных нарушений, восстановление проприоцептивного контроля и оптимизацию двигательных паттернов с использованием кинезиотерапии. Применение стабилизационных упражнений в условиях контролируемой нагрузки способствует улучшению постуральной устойчивости и нормализации фазовых характеристик походки. Использование автоматизированных и роботизированных систем позволяет объективизировать оценку функционального состояния пациентов [10, 11]. Вместе с тем данные о клинической эффективности подобных методик в отдаленном послеоперационном периоде остаются ограниченными, что определяет актуальность дальнейших исследований.

Научная новизна настоящего исследования заключается в проведении комплексной инструментальной оценки влияния аппаратно-подвесной кинезиотерапии на параметры постурального контроля и локомоции у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС). Цель исследования — оценить влияние аппаратно-подвесной кинезиотерапии с применением автоматизированного комплекса на стабилометрические и фазовые параметры походки у пациентов после ТЭКС в отдаленном послеоперационном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование, направленное на оценку влияния аппаратно-подвесной кинезиотерапии на показатели постуральной устойчивости и параметры походки у пациентов после ТЭКС.

Дизайн исследования

Пациентов включали в исследование через 36 месяцев после операции ТЭКС, что соответствовало периоду завершеного функционального ремоделирования костной ткани и позволяло оценить отдаленные биомеханические нарушения и эффективность позднего реабилитационного вмешательства. Всего было включено 93 пациента (39 мужчин, 54 женщины; средний возраст $62,3 \pm 5,1$ года), удовлетворяющих критериям отбора.

Оперативное вмешательство

Всем пациентам ранее было выполнено первичное ТЭКС с использованием заднестабилизированной конструкции (posterior stabilized, PS). Использовали цементные эндопротезы (Meril Life Sciences, Индия). Операцию проводили по стандартной методике через медиальный парapatеллярный доступ. К моменту включения в исследование по данным клинического и рентгенологического контроля у всех пациентов отмечалась стабильная фиксация компонентов эндопротеза.

Рандомизация и формирование групп

Рандомизацию проводили методом простой случайной выборки с использованием генератора случайных чисел. Распределение пациентов осуществляли независимые специалисты, не участвовавшие в реабилитационных мероприятиях. Сформированы две группы: группа сравнения (контрольная; $n = 46$), группа исследования (основная; $n = 47$)

Критерии включения

1. Возраст от 55 до 75 лет.
2. Первичное одностороннее ТЭКС, выполненное по поводу деформирующего остеоартрита III–IV стадии (по Kellgren–Lawrence).
3. Клинически стабильное состояние, отсутствие противопоказаний к выполнению физических нагрузок.
4. Когнитивная сохранность (оценка ≥ 24 баллов по шкале MMSE).
5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
6. Клинически, лабораторно и рентгенологически подтвержденная стабильность компонентов эндопротеза.

Критерии исключения

1. Наличие инфекционных осложнений, в том числе перипротезной инфекции.
2. Нестабильность или смещение компонентов эндопротеза по данным клинико-инструментального обследования.
3. Двустороннее эндопротезирование коленных суставов.
4. Выраженная деформация конечностей (вальгус/варус $> 15^\circ$) или укорочение оперированной ноги > 2 см.

Таблица 1. Сравнительная характеристика программ реабилитации

Направление терапии	Группа сравнения (стандартная программа)	Основная группа (стандарт + кинезиотерапия)
Физиотерапия	Электрическое поле ультравысокой частоты, электростимуляция мышц	
Дыхательная гимнастика	Упражнения на активацию диафрагмального дыхания	
Пассивные и активные движения	Пассивная мобилизация сустава, активные движения в пределах допустимой амплитуды	
Изометрические упражнения	Напряжение мышц бедра и ягодиц	
Упражнения на растяжку	Для мышц бедра, голени, поясничной области	
Координационные и баланс-упражнения	Балансировка с использованием гимнастического мяча и баланс-платформы	Подвесные упражнения с контролем центра давления и биологической обратной связи
Кинезиотерапия (аппаратно-подвесная)	Не применяли	Использовали подвесную систему, автоматизированный комплекс ORMED Kinezo («ORMED», Россия)
Стабилизация туловища и осевого скелета	Не проводилась	Упражнения на активацию мышц-стабилизаторов корпуса и таза
Проприоцептивная стимуляция	Ограниченно реализована через нестабильные поверхности	Целенаправленная тренировка с модуляцией опоры и перемещения центра тяжести
Функциональные перемещения с разгрузкой	Не проводили	Выполнялись с использованием подвесной разгрузки
Частота занятий	5 раз в неделю, 40–50 мин	5 раз в неделю, 50–60 мин
Продолжительность курса	3 недели (15 занятий)	3 недели (15 занятий)

5. Болевой синдром высокой интенсивности в покое (VAS > 5 баллов).

6. Тяжелые сопутствующие заболевания, ограничивающие физическую активность: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) III–IV стадии по классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease); нестабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), включающая прогрессирующую стенокардию напряжения, стенокардию покоя, раннюю постинфарктную стенокардию, а также состояние после недавнего острого коронарного синдрома (менее 3 месяцев), сопровождающееся высоким риском коронарных осложнений и ограничением толерантности к физической нагрузке.

7. Активные или прогрессирующие заболевания центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, последствия инсульта < 12 месяцев).

8. Деменция или выраженные когнитивные нарушения (MMSE < 24).

9. Выраженные нарушения слуха или зрения, препятствующие выполнению упражнений.

10. Отказ от участия либо невозможность соблюдения режима тренировок и визитов.

Программа реабилитации

Сравнительная характеристика программ реабилитации представлена в табл. 1. Группа сравнения проходила стандартную программу реабилитации в соответствии с клиническими рекомендациями по восстановлению после ТЭКС (табл. 2). Программа включала физиотерапевтические процедуры — воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ) и электромиостимуляцию (ЭМС) ягодичных мышц, а также мышц бедра и голени оперированной и контралатеральной конечности, дыхательную гимнастику, пассивную и активную мобилизацию коленного сустава, изометрические упражнения для мышц бедра и ягодиц, упражнения на растяжение мышц нижней конечности и координационные упражнения с использованием гимнастического мяча и

нестабильных опор. Занятия проводили 5 раз в неделю по 40–50 мин в течение 3 недель.

Основная группа, помимо стандартной программы, дополнительно проходила курс аппаратно-подвесной кинезиотерапии (табл. 3) с применением автоматизированного комплекса и подвесных тренажеров. Программа включала упражнения, направленные на активацию глубоких мышц туловища и таза (мышечного корсета), проприоцептивную тренировку, восстановление симметрии фаз походки и выполнение функциональных перемещений в условиях частичной разгрузки массы тела. Использовали элементы стабилизационной тренировки и технологии биологической обратной связи. Курс составлял 15 ежедневных сессий продолжительностью 50–60 мин под контролем специалиста в течение 3 недель.

Методика оценки эффективности реабилитации

Оценку эффективности реабилитационных мероприятий проводили дважды — до начала курса и по завершении трехнедельного цикла (на 21-й день), с использованием объективных инструментальных и субъективных методов.

Стабилометрический анализ

Параметры поструральной устойчивости оценивали с применением стабилометрической платформы HUBER 360 (LPG Systems, Франция) в положении стоя с открытыми глазами. Основные анализируемые показатели:

- нормированная площадь векторограммы (НПВ, мм²) — отражает величину пространственного рассеивания центра давления;
- средняя линейная скорость перемещения ОЦД (СЛСП, мм/с) — индикатор компенсаторной активности;
- амплитуда колебаний центра давления в сагиттальной и фронтальной плоскостях — характеризует стабильность и равновесие.

Фазовый анализ походки и ходьбы

Кинематическую характеристику походки изучали с использованием системы Walker View (TecnoBody, Италия), оснащенной беговой дорожкой и оптическими датчиками.

Таблица 2. Состав и структура стандартной реабилитационной программы

Компонент программы	Продолжительность	Цель	Описание и особенности выполнения
Физиотерапия	15 процедур (ежедневно)	Снижение боли и отека, стимуляция регенерации	Электрофорез с Диклофенаком-АКОС, 1%-й раствор для наружного применения («Синтез ОАО», Россия) на область коленного сустава, низкочастотная переменная магнитотерапия
Дыхательная гимнастика	10–15 мин / занятие	Активация диафрагмального дыхания, профилактика гипостатических нарушений	Выполняли в положении лежа и сидя под счет инструктора; три подхода по 10 повторов
Пассивные и активные движения	10–15 мин / занятие	Восстановление объема движений в коленном суставе	Пассивные сгибания/разгибания с помощью инструктора; активные движения в положении лежа или сидя, в пределах безболезненной амплитуды
Изометрические упражнения	7 мин / занятие	"Укрепление мышц ягодичных, четырехглавой, двуглавой бедра, голени"	Напряжение мышц в статике, удержание по 3–5 с, 3–4 серии по 10 повторов
Растяжка	5–10 мин / занятие	Улучшение эластичности мышц, профилактика контрактур	Дозированное растягивание передней и задней группы бедра, голени и поясничной области, удержание по 15–20 с
Координационные упражнения	10 мин / занятие	Повышение устойчивости и равновесия	Упражнения с гимнастическим мячом, перенос веса тела, выполнение на нестабильных платформах с опорой и без
Общее время одного занятия	40–50 мин	Комплексное восстановление двигательной функции	Алгоритмируемость выполнения всех компонентов под контролем инструктора, 5 раз в неделю в течение 3 недель

Проводили регистрацию следующих параметров:

- длительность фазы опоры и фазы переноса;
- индекс двойной опоры (в процентах от общего цикла шага);
- симметрию фаз опоры и ходьбы оперированной и контралатеральной нижней конечности (в %);
- при наличии технической возможности — длину и частоту шагов.

Оценка состояния по шкалам

Для субъективной оценки функционального состояния применяли оригинальную шкалу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), рекомендованную для оценки эффективности консервативной и хирургической терапии при гонартрозе. Шкала включает 24 вопроса, распределенных по трем разделам: боль (пять пунктов), скованность (два пункта) и физическая функция (17 пунктов). Ответы оценивали по пятибалльной шкале: 0 — отсутствие симптома, 4 — выраженное проявление. Суммарный балл рассчитывали

путем сложения всех пунктов (максимально 96 баллов). Более низкие значения соответствовали лучшему клиническому состоянию. Интерпретацию результатов проводили согласно общепринятой шкале: 0–14 баллов — «отличный» результат, 15–28 баллов — «хороший», 29–38 баллов — «удовлетворительный», более 38 баллов — «неудовлетворительный».

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (версия 26.0, IBM, США). Перед анализом проверяли нормальность распределения количественных переменных с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для внутригруппового сравнения показателей до и после курса реабилитации применяли парный *t*-критерий Стьюдента при нормальном распределении или критерий Уилкоксона для связанных выборок при его нарушении. Сравнение между группами проводили с использованием независимого *t*-критерия Стьюдента

Таблица 3. Состав и структура программы реабилитации в группе исследования с компонентом кинезиотерапии

Компонент кинезиотерапии	Продолжительность	Цель	Описание и особенности выполнения
Упражнения на стабилизацию туловища и таза	10–15 мин / занятие	Активация глубоких мышц-стабилизаторов, формирование осевой устойчивости	Выполняли на подвесной системе с контролем положения корпуса; удержание и перемещение в статико-динамических режимах
Проприоцептивная тренировка	10–15 мин / занятие	Улучшение нейромышечного контроля и межмышечной координации	Задания на удержание равновесия с изменением опоры и направления нагрузки; использование платформы с переменным вектором усилия
Тренировка симметрии походки	10 мин / занятие	Восстановление фазового баланса и равномерного распределения нагрузки	Моделирование шага с обратной связью по параметрам фазы опоры и переноса; визуальное отображение отклонений
Функциональные перемещения с разгрузкой	10–15 мин / занятие	Улучшение двигательной активности с минимальной нагрузкой на сустав	Ходьба, полуприседания и подъемы с частичной разгрузкой массы тела в подвесной системе; дозированное увеличение нагрузки
Биологическая обратная связь	Встроенная в каждый модуль	Повышение осознанности движений и корректировка двигательных паттернов	Использование сенсорных модулей для визуального контроля положения тела и симметрии усилий
Общее время кинезиотренировки	20–30 мин / занятие	Комплексное улучшение стабилметрических и фазовых параметров	Проводили в составе общего занятия продолжительностью 50–60 мин, ежедневно в течение 3 недель

Таблица 4. Основные клинико-функциональные показатели до и после реабилитации

Показатель	Группа	До лечения (M ± SD)	После лечения (M ± SD)	p (внутри группы)	p (между группами)
Стабилометрия					
Нормированная площадь векторограммы (мм ²)	Основная (n = 47)	320 ± 60	190 ± 40	0,001	0,003
	Сравнения (n = 46)	330 ± 70	290 ± 65	0,12	
Средняя линейная скорость перемещения ОЦД (мм/с)	Основная (n = 47)	15,5 ± 2,8	8,7 ± 2,1	0,002	0,005
	Сравнения (n = 46)	16,1 ± 3,0	14,0 ± 2,9	0,09	
Амплитуда колебаний (сагиттальная пл.) (мм)	Основная (n = 47)	10,5 ± 2,1	8,7 ± 1,9	0,06	0,11
	Сравнения (n = 46)	10,8 ± 2,0	9,5 ± 1,8	0,08	
Фазы походки					
Длительность фазы опоры (с)	Основная (n = 47)	0,68 ± 0,07	0,80 ± 0,05	0,003	0,004
	Сравнения (n = 46)	0,67 ± 0,06	0,71 ± 0,06	0,15	
Симметрия фаз (%)	Основная (n = 47)	74 ± 5	90 ± 4	0,001	0,002
	Сравнения (n = 46)	75 ± 6	80 ± 5	0,08	
WOMAC (баллы)					
Общий балл	Основная (n = 47)	36 ± 4	22 ± 3	0,001	0,12
	Сравнения (n = 46)	37 ± 5	25 ± 4	0,004	

Примечание: p (внутри группы) — статистическая значимость различий между показателями до и после лечения в пределах одной группы; p (между группами) — статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения после лечения.

(при нормальном распределении) или U-критерия Манна–Уитни. Для категориальных переменных использовали χ^2 -критерий Пирсона. Статистическую значимость различий определяли при уровне $p < 0,05$. Все данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Трехнедельный курс реабилитации сопровождался изменениями стабилметрических и кинематических параметров в обеих группах, различавшихся по выраженности (табл. 4). Стабилметрический анализ выявил статистически значимое снижение нормированной площади векторограммы в основной группе ($p < 0,01$). В группе сравнения статистически значимых изменений не выявлено ($p > 0,05$). Средняя линейная скорость перемещения центра давления в основной группе снизилась статистически значимо ($p < 0,01$), тогда как в группе сравнения изменения не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). При межгрупповом анализе выявлены статистически значимые различия по показателям нормированной площади векторограммы и средней линейной скорости перемещения центра давления после курса реабилитации ($p < 0,01$). При анализе походки установлены статистически значимое увеличение длительности фазы опоры и повышение симметрии фаз походки в основной группе ($p < 0,01$). В группе сравнения изменения фазовых параметров были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Межгрупповые различия после лечения достигли статистической значимости ($p < 0,01$). По шкале WOMAC в обеих группах отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). Межгрупповые различия после курса реабилитации не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аппаратно-подвесная кинезиотерапия оказывает значимое влияние на постуральный контроль и характеристики

походки у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. Прицельное воздействие на глубокие мышцы-стабилизаторы и мышцы-синергисты способствует формированию более сбалансированных двигательных паттернов и улучшению координации движений в фазах опоры и переноса. Снижение рассеивания центра давления и оптимизация нейромышечного контроля в основной группе, вероятно, связаны с активацией глубоких стабилизирующих мышц и повышением проприоцептивной чувствительности. Совокупность этих изменений способствует повышению устойчивости в статическом положении и снижению риска падений, что согласуется с данными исследований, демонстрирующих улучшение постуральных параметров после ТЭКС. Стандартная реабилитационная программа, примененная в группе сравнения, оказала менее выраженное влияние на стабилметрические показатели, что подчеркивает значимость целенаправленных упражнений с использованием автоматизированных комплексов и подвесных систем в восстановлении постурального контроля.

Формирование более сбалансированной локомоции в основной группе, проявляющееся увеличением длительности фазы опоры и повышением симметрии движений, отражает восстановление физиологического двигательного стереотипа. Это приводит к снижению асимметричной нагрузки на суставы, уменьшает риск компенсационной перегрузки контралатеральной конечности и избыточного напряжения компонентов эндопротеза. Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающими на эффективность интенсивных и структурированных реабилитационных программ в восстановлении временных и пространственных параметров походки после ТЭКС. В группе сравнения аналогичные изменения носили менее выраженный характер, что соответствует данным об ограниченной эффективности стандартных программ коррекции биомеханических нарушений походки.

Отсутствие статистически значимых различий между группами по шкале WOMAC, несмотря на снижение показателей в обеих группах, может быть обусловлено

ограниченной чувствительностью субъективных шкал к изменениям биомеханических параметров. Согласно литературным данным, WOMAC отражает выраженность болевого синдрома и функциональные ограничения в большей степени, чем характеристики постурального контроля и походки [12]. Это подчеркивает целесообразность включения объективных методов оценки, таких как стабилметрия и фазовый анализ походки, при анализе эффективности реабилитационных программ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что аппаратно-подвесная кинезиотерапия как разновидность структурированного баланс-тренинга и проприоцептивных упражнений, оказывает выраженное влияние на параметры постурального контроля и характеристики походки у пациентов после тотального эндопротезирования коленного сустава. Современные систематические обзоры и метаанализы показывают, что включение баланс-тренинга в программы реабилитации обеспечивает более значимое улучшение статического и динамического равновесия по сравнению со стандартными программами, основанными преимущественно на общефункциональных упражнениях [13–16]. Данные литературы указывают, что подобные программы способствуют увеличению скорости ходьбы, сокращению времени выполнения тестов TUG и 6MWT, снижению рассеивания центра давления и повышению симметрии движений, что согласуется с результатами, полученными в основной группе настоящего исследования. Механизмы выявленных изменений можно объяснить с позиций нейромышечной регуляции. Баланс-тренинг и упражнения в подвесных системах активируют глубокие мышцы-стабилизаторы и мышцы-синергисты, усиливают проприоцептивную афферентацию и способствуют формированию более адекватных постуральных реакций. Улучшение нейромышечного контроля, проявляющееся снижением амплитуды колебаний центра давления и оптимизацией его траектории, описано в ряде исследований как ключевой фактор восстановления устойчивости после ТЭКС [13, 17, 18]. Использование аппаратно-подвесных систем позволяет безопасно повышать интенсивность упражнений, уменьшая болевой синдром и страх падения, что, по данным авторов, ускоряет восстановление функциональной мобильности и повышает вовлеченность пациента в процесс реабилитации [19].

Формирование более сбалансированной локомоции в основной группе, проявляющееся увеличением длительности фазы опоры и ростом симметрии движений, отражает восстановление физиологического двигательного стереотипа. Подобные изменения рассматриваются в литературе как признак снижения асимметричной нагрузки на контралатеральную конечность и профилактики ее перегрузки в послеоперационном периоде. Кроме того, оптимизация временных и пространственных параметров походки уменьшает избыточные нагрузки на компоненты эндопротеза, что имеет потенциальное значение для долговременной сохранности имплантата. Аналогичные данные приводятся в исследованиях, демонстрирующих эффективность интенсивных и структурированных реабилитационных программ в коррекции биомеханических нарушений походки после ТЭКС [20, 21]. В группе сравнения стандартная программа реабилитации обеспечивала положительную, но менее выраженную динамику стабилметрических

и биомеханических показателей. Подобные результаты соответствуют данным публикаций, где подчеркивается, что традиционные программы преимущественно направлены на восстановление объема движений и мышечной силы, но в меньшей степени влияют на постуральный контроль и координационные механизмы [22]. Это указывает на важность целенаправленного включения упражнений, ориентированных на баланс и проприоцепцию, в структуру послеоперационной реабилитации. Отсутствие статистически значимых различий между группами по шкале WOMAC, несмотря на объективные различия в параметрах постурального контроля и походки, также находит объяснение в литературе. Отмечается, что WOMAC в большей степени отражает выраженность болевого синдрома и субъективные функциональные ограничения, чем тонкие биомеханические и стабилметрические характеристики движений [23, 24]. Это подчеркивает ограниченную чувствительность субъективных шкал при оценке эффективности программ, направленных на коррекцию нейромышечной регуляции, и подтверждает целесообразность применения объективных инструментальных методов — стабилметрии и фазового анализа походки — при анализе результатов реабилитации.

Следует отметить, что рекомендации American Physical Therapy Association указывают на необходимость включения динамического баланс-тренинга и робот-ассистированных или подвесных технологий в реабилитацию после ТЭКС для оптимизации походки и снижения риска падений [13]. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают эти положения и демонстрируют клиническую целесообразность применения аппаратно-подвесной кинезиотерапии как компонента структурированной реабилитационной программы.

Таким образом, совокупность выявленных изменений позволяет рассматривать аппаратно-подвесную кинезиотерапию не только как средство восстановления мышечной силы и объема движений, но и как инструмент целенаправленного воздействия на механизмы постурального контроля, нейромышечной координации и формирование физиологичного двигательного стереотипа после эндопротезирования коленного сустава.

ВЫВОДЫ

Аппаратно-подвесная кинезиотерапия приводит к достоверным изменениям стабилметрических и фазовых параметров у пациентов после эндопротезирования коленного сустава. Сокращение рассеивания центра давления, оптимизация нейромышечного контроля, увеличение длительности фазы опоры и симметрии движений в основной группе отражают усиление постурального контроля и восстановление физиологичной походки. Эти изменения связаны с формированием сбалансированной локомоции и восстановлением физиологических локомоторных реакций, обеспечивающих равномерное распределение нагрузки на суставы и оптимальные условия функционирования эндопротеза, что подтверждает эффективность применения метода аппаратно-подвесной кинезиотерапии в программах реабилитации после ТЭКС, особенно на этапах восстановления координации и устойчивости. Отсутствие межгрупповых различий по шкале WOMAC подчеркивает необходимость использования объективных методов оценки в реабилитации.

Литература

- Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396: 2006–17. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0).
- Negrini S, Selb M, Kiekens C, Todhunter-Brown A, Arienti C, et al. Rehabilitation definition for research purposes. 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting participants. A global stakeholders' initiative by Cochrane Rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022; 58. Available from: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07509-8>.
- Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012; 92: 1651–97. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2011>.
- Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. In: Prakash YS, editor. *Comprehensive Physiology*. Wiley, 2012; p. 1143–211. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019; 393: 1745–59. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021; 325: 568–78. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>.
- Wade DT. What is rehabilitation? An empirical investigation leading to an evidence-based description. *Clin Rehabil*. 2020; 34: 571–83. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215520905112>.
- Van Criekinge T, Winnock De Grave P, Luyckx T, Claeys K. Trunk control, motion and alignment after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Gait & Posture*. 2022; 94: 173–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.03.006>.
- Booij MJ, Van Royen BJ, Nolte PA, Twisk JWR, Harlaar J, Van Den Noort JC. Total knee arthroplasty improves gait adaptability in osteoarthritis patients; a pilot study. *Journal of Orthopaedics*. 2022; 34: 304–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2022.08.003>.
- Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2018; 100: 1455–60. Available from: <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01617>.
- Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *The Lancet*. 2007; 370: 1508–19. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60457-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60457-7).
- Hadamus A, Błażkiewicz M, Wydra KT, Kowalska AJ, Łukowicz M, Białoszewski D, et al. Effectiveness of Early Rehabilitation with Exergaming in Virtual Reality on Gait in Patients after Total Knee Replacement. *J Clin Med*. 2022; 11: 4950. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11174950>.
- Jette DU, Hunter SJ, Burkett L, Langham B, Logerstedt DS, Piuze NS, et al. Physical Therapist Management of Total Knee Arthroplasty. *Phys Ther*. 2020; 100: 1603–31. Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa099>.
- Liao C-D, Lin L-F, Huang Y-C, Huang S-W, Chou L-C, Liou T-H. Functional outcomes of outpatient balance training following total knee replacement in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015; 29: 855–67. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215514564086>.
- Domínguez-Navarro F, Igual-Camacho C, Silvestre-Muñoz A, Roig-Casasús S, Blasco JM. Effects of balance and proprioceptive training on total hip and knee replacement rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. 2018; 62: 68–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.03.003>.
- Jaczewska-Bogacka J, Stolarczyk A. Improvement in Gait Pattern After Knee Arthroplasty Followed by Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Physiotherapy. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1096: 1–9. Available from: https://doi.org/10.1007/5584_2018_187.
- Yu X, Zhuang R, Jin P. Evaluation of the efficacy after Total Knee Arthroplasty by Gait analysis in patients with Knee Osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2024; 19: 612. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13018-024-05091-2>.
- Konnyu KJ, Thoma LM, Cao W, Aaron RK, Panagiotou OA, Bhuma MR, et al. Rehabilitation for Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2023; 102: 19–33. Available from: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002008>.
- Buhagiar MA, Naylor JM, Harris IA, Xuan W, Kohler F, Wright R, et al. Effect of Inpatient Rehabilitation vs a Monitored Home-Based Program on Mobility in Patients With Total Knee Arthroplasty: The HIHO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317: 1037. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1224>.
- Pozzi F, Snyder-Mackler L, Zeni J. Physical exercise after knee arthroplasty: a systematic review of controlled trials. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013; 49: 877–92.
- Mistry JB, Elmallah RDK, Bhav A, Chughtai M, Cherian JJ, McGinn T, et al. Rehabilitative Guidelines after Total Knee Arthroplasty: A Review. *J Knee Surg*. 2016; 29: 201–17. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579670>.
- Hamilton DF, Beard DJ, Barker KL, Macfarlane GJ, Tuck CE, Stoddart A, et al. Targeting rehabilitation to improve outcomes after total knee arthroplasty in patients at risk of poor outcomes: randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 371: m3576. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3576>.
- Qu H, Zhen Q, Li H, Jiang Q, Cao X, Zhang L, et al. Effects of Balance and Proprioceptive Training on Rehabilitation After Total Knee and Total Hip Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Aging Phys Act*. 2026; 34: 82–90. Available from: <https://doi.org/10.1123/japa.2024-0390>.
- Artz N, Elvers KT, Lowe CM, Sackley C, Jepson P, Beswick AD. Effectiveness of physiotherapy exercise following total knee replacement: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0469-6>.

References

- Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020; 396: 2006–17. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0).
- Negrini S, Selb M, Kiekens C, Todhunter-Brown A, Arienti C, et al. Rehabilitation definition for research purposes. 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting participants. A global stakeholders' initiative by Cochrane Rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022; 58. Available from: <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07509-8>.
- Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev*. 2012; 92: 1651–97. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2011>.
- Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. In: Prakash YS, editor. *Comprehensive Physiology*. Wiley, 2012; p. 1143–211. Available from: <https://doi.org/10.1002/cphy.c110025>.
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019; 393: 1745–59. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
- Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021; 325: 568–78. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>.
- Wade DT. What is rehabilitation? An empirical investigation leading to an evidence-based description. *Clin Rehabil*. 2020; 34: 571–83. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215520905112>.
- Van Criekinge T, Winnock De Grave P, Luyckx T, Claeys K. Trunk control, motion and alignment after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Gait & Posture*. 2022; 94: 173–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2022.03.006>.
- Booij MJ, Van Royen BJ, Nolte PA, Twisk JWR, Harlaar J, Van

- Den Noort JC. Total knee arthroplasty improves gait adaptability in osteoarthritis patients; a pilot study. *Journal of Orthopaedics*. 2022; 34: 304–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2022.08.003>.
10. Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2018; 100: 1455–60. Available from: <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01617>.
 11. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *The Lancet*. 2007; 370: 1508–19. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60457-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60457-7).
 12. Hadamus A, Błażkiewicz M, Wydra KT, Kowalska AJ, Łukowicz M, Białoszewski D, et al. Effectiveness of Early Rehabilitation with Exergaming in Virtual Reality on Gait in Patients after Total Knee Replacement. *J Clin Med*. 2022; 11: 4950. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11174950>.
 13. Jette DU, Hunter SJ, Burkett L, Langham B, Logerstedt DS, Piuizzi NS, et al. Physical Therapist Management of Total Knee Arthroplasty. *Phys Ther*. 2020; 100: 1603–31. Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa099>.
 14. Liao C-D, Lin L-F, Huang Y-C, Huang S-W, Chou L-C, Liou T-H. Functional outcomes of outpatient balance training following total knee replacement in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2015; 29: 855–67. Available from: <https://doi.org/10.1177/0269215514564086>.
 15. Domínguez-Navarro F, Igual-Camacho C, Silvestre-Muñoz A, Roig-Casasús S, Blasco JM. Effects of balance and proprioceptive training on total hip and knee replacement rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture*. 2018; 62: 68–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.03.003>.
 16. Jaczewska-Bogacka J, Stolarczyk A. Improvement in Gait Pattern After Knee Arthroplasty Followed by Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Physiotherapy. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1096: 1–9. Available from: https://doi.org/10.1007/5584_2018_187.
 17. Yu X, Zhuang R, Jin P. Evaluation of the efficacy after Total Knee Arthroplasty by Gait analysis in patients with Knee Osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2024; 19: 612. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13018-024-05091-2>.
 18. Konnyu KJ, Thoma LM, Cao W, Aaron RK, Panagiotou OA, Bhuma MR, et al. Rehabilitation for Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2023; 102: 19–33. Available from: <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002008>.
 19. Buhagiar MA, Naylor JM, Harris IA, Xuan W, Kohler F, Wright R, et al. Effect of Inpatient Rehabilitation vs a Monitored Home-Based Program on Mobility in Patients With Total Knee Arthroplasty: The HIHO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317: 1037. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1224>.
 20. Pozzi F, Snyder-Mackler L, Zeni J. Physical exercise after knee arthroplasty: a systematic review of controlled trials. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013; 49: 877–92.
 21. Mistry JB, Elmallah RDK, Bhawe A, Chughtai M, Cherian JJ, McGinn T, et al. Rehabilitative Guidelines after Total Knee Arthroplasty: A Review. *J Knee Surg*. 2016; 29: 201–17. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579670>.
 22. Hamilton DF, Beard DJ, Barker KL, Macfarlane GJ, Tuck CE, Stoddart A, et al. Targeting rehabilitation to improve outcomes after total knee arthroplasty in patients at risk of poor outcomes: randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 371: m3576. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3576>.
 23. Qu H, Zhen Q, Li H, Jiang Q, Cao X, Zhang L, et al. Effects of Balance and Proprioceptive Training on Rehabilitation After Total Knee and Total Hip Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Aging Phys Act*. 2026; 34: 82–90. Available from: <https://doi.org/10.1123/japa.2024-0390>.
 24. Artz N, Elvers KT, Lowe CM, Sackley C, Jepson P, Beswick AD. Effectiveness of physiotherapy exercise following total knee replacement: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0469-6>.